

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**



TESIS DOCTORAL

**Inducción asimétrica 1,2 y 1,3 en la reacción de adición de  
LiAlH<sub>4</sub> acetonas quirales : análisis conformacional y  
configuracional de carbinos acíclicos diastereoméricos**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR

**María Teresa García Romo**

DIRECTOR:

**Rafael Pérez Á. Ossorio**

Madrid, 2015



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE



5322345378

T1  
547  
GAR

MARIA TERESA GARCIA ROMO

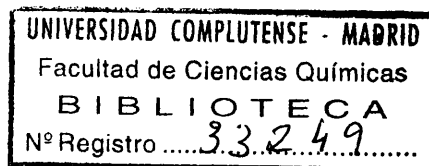
INDUCCION ASIMETRICA 1, 2 Y 1, 3 EN LA REACCION DE  
ADICION DE  $\text{LiAlH}_4$  A CETONAS QUIRALES . ANALISIS  
CONFORMACIONAL Y CONFIGURACIONAL DE CARBINO-  
LES ACICLICOS DIASTEREOMERICOS.

Departamento de Química Orgánica

Facultad de Ciencias Químicas

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

1980



Este trabajo ha sido realizado en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid, bajo la dirección del Profesor Dr. D. Rafael Pérez Alvarez-Ossorio, a quien deseo expresar mi mas profundo agradecimiento.

Asimismo agradezco al Dr. D. Carlos Alvarez Ibarra, Dra. Doña Maria Luz Quiroga Feijóo y a la Dra. Doña Maria Selma Arias Pérez su interés y colaboración.

Mi reconocimiento al INAPE (Ministerio de Universidades e Investigación) por la concesión de una beca para la realización de tesis doctoral.

## INDICE

INTRODUCCION .....	1
 CAPITULO I . Inducción asimétrica en la reducción con tetrahidruroa- luminato de litio de 4-fenil-5, 5-dimetil-2-hexanona; 3- -fenil-1-mesitil-4, 4-dimetil-1-pentanona y 3-fenil-1- -mesitil-2-metil-1-propanona. ....	4
 1.- MODELOS TEORICOS PARA UNA PREDICCION DE LA INDUC- CION ASIMETRICA EN REACCIONES DE ADICION NUCLEOFI- LA A COMPUESTOS CARBONILICOS QUIRALES .....	5
1.1.- Modelo de Cram .....	7
1.2.- Modelo de Conforth .....	8
1.3.- Modelo de Karabatsos .....	9
1.4.- Modelo de Felkin .....	13
1.5.- Análisis de Nguyễn Trong Anh .....	14
1.6.- Método de Pérez-Ossorio .....	20
1.6.1.- Hipótesis de Pérez-Ossorio .....	21
1.6.2.- Parametrización de los modelos físicos : modelo trigonal y modelo tetraédrico .....	23
1.6.3.- Etapas del método .....	23
 2.- MECANISMO DE LA REDUCCION DE CETONAS CON HIDRU- ROS METALICOS COMPLEJOS .....	25
2.1.- Parámetros de reacción .....	25
2.1.1.- Orden de reacción .....	25
2.1.2.- Catálisis electrófila .....	27
2.1.3.- Efectos isotópicos cinéticos .....	30

2.1.4. - El parámetro $\rho$ de Hammett -----	32
2.2. - Criterios estereoquímicos. La dualidad "Control Estérico de la Aproximación" versus "Control de Desarrollo de Productos" -----	35
3. - APLICACION DEL METODO DE PEREZ-OSSORIO -----	40
3.1. - La predicción de la estereoselectividad en la reducción de ( $\pm$ )-4-fenil-5, 5-dimetil-2-hexanona -----	50
3.2. - La predicción de la estereoselectividad en la reducción de ( $\pm$ )-3-fenil-1-mesitil-4, 4-dimetil-1-pentanona -----	54
3.3. - La predicción de la estereoselectividad en la reducción de ( $\pm$ )-3-fenil-1-mesitil-2-metil-1-propanona -----	58
4. - VALOR PREDICTIVO DEL METODO DE PEREZ-OSSORIO ---	63
BIBLIOGRAFIA -----	69
CAPITULO II. Asignación de configuraciones relativas (RR)(SS) y (RS)(SR) a los diastereómeros del 4-fenil-5, 5-dimetil-2-hexanol; 3-fenil-1-mesitil-4, 4-dimetil-1-pentanol y 3-fenil-1-mesitil-2-metil-1-propanol -----	73
1. - INTRODUCCION -----	74
2. - ANALISIS CONFORMACIONAL -----	76
2.1. - Descripción del método utilizado -----	76
2.1.1. - Elección de los valores de las energías de interacción -----	77
2.1.1.1. - Valores de las interacciones 1, 3 paralelas -----	77

2.1.1.2. - Estimación de la energía libre confor	
macional del grupo mesitilo -----	80
2.1.2. - Estimación de las energías libres y poblaciones	
nes conformacionales -----	84
2.2. - Aplicación del método a los casos objeto de estudio -----	86
2.2.1. - Análisis conformacional de los isómeros (2R4R)	
(2S4S) y (2R4S)(2S4R) del 4-fenil-5, 5-dimetil-	
-2-hexanol -----	86
2.2.2. - Análisis conformacional de los isómeros (1R3R)	
(1S3S) y (1R3S)(1S3R) del 3-fenil-1-mesitil-4,	
4-dimetil-1-pentanol -----	86
2.2.3. - Análisis conformacional de los isómeros (1R2R)	
(1S2S) y (1R2S)(1S2R) del 3-fenil-1-mesitil-2-	
-metil-1-propanol -----	95
2.3. - Conclusiones -----	100
3. - ASIGNACION DE CONFIGURACIONES RELATIVAS -----	102
3.1. - Asignación de configuraciones relativas mediante el aná	
lisis de las constantes de acoplamiento vecinal en $^1\text{H-R}$	
MN. Aspectos previos -----	102
3.1.1. - Asignación de configuraciones relativas (2R4R)	
(2S4S) y (2R4S)(2S4R) a los racematos diastereo	
méricos $\alpha$ y $\beta$ del 4-fenil-5, 5-dimetil-2-hexanol	108
3.1.1.1. - Análisis de los espectros $^1\text{H-RMN}$ ---	108
3.1.1.2. - Asignación de configuraciones rela	
tivas -----	110
3.1.1.3. - Análisis de las constantes de acopla	
miento experimentales del isómero	
(2R4S)(2S4R) -----	116

3.1.1.4. - Análisis de las constantes de acoplamiento experimentales del isómero (2R4R)(2S4S) -----	117
3.1.1.5. - Conclusiones -----	121
3.1.2. - Asignación de configuraciones relativas (1R3R)(1S3S) y (1R3S)(1S3R) a los racematos diastereoméricos $\alpha$ y $\beta$ del 3-fenil-1-mesitil-4,4-dimetil-1-pentanol -----	124
3.1.2.1. - Análisis de los espectros $^1\text{H}$ -RMN ---	125
3.1.2.2. - Asignación de configuraciones relativas -----	129
3.1.2.3. - Análisis de las constantes de acoplamiento experimentales del isómero (1R3R)(1S3S) -----	131
3.1.2.4. - Conclusiones -----	133
3.2. - Reactivos lantánidos de desplazamiento en $^1\text{H}$ -RMN. Aplicación a la asignación de configuraciones relativas ----	134
3.2.1. - Consideraciones previas -----	134
3.2.2. - Aplicación al problema de la asignación de configuraciones relativas -----	137
3.2.3. - Asignación de configuraciones relativas (1R2R)(1S2S) y (1R2S)(1S2R) a los racematos diastereoméricos $\alpha$ y $\beta$ del 3-fenil-1-mesitil-2-metil-1-propanol -----	139
3.2.3.1. - Condiciones de registro de los espectros de $^1\text{H}$ -RMN -----	140
3.2.3.2. - Asignación de configuraciones relativas -----	140

3.2.4. - Validez de la ecuación de Mc Connell-Robertson simplificada para los casos estudiados en la pre sente memoria -----	146
3.2.5. - Conclusiones -----	148
BIBLIOGRAFIA -----	149
CAPITULO III . Síntesis, resolución y valoración de los diastereó meros (RR)(SS) y (RS)(SR) del 4-fenil-5, 5-dime til-2-hexanol; 3-fenil-1-mesitil-4, 4-dimetil-1- pentanol y 3-fenil-1-mesitil-2-metil-1-propanol --	
1. - SINTESIS -----	153
1.1. - Preparación de 4-fenil-5, 5-dimetil-2-hexanona -----	154
1.2. - Síntesis de 3-fenil-1-mesitil-4, 4-dimetil-1-pentanona --	157
1.2.1. - Preparación de 3-fenil-1-mesitil-2-propen-1- -ona -----	157
1.2.2. - Obtención de 3-fenil-1-mesitil-4, 4-dimetil-1- pentanona -----	158
1.3. - Obtención de 3-fenil-1-mesitil-2-metil-1-propanona ---	161
1.4. - Preparación de las mezclas de carbinos diastereóme meros : 4-fenil-5, 5-dimetil-2-hexanol; 3-fenil-1-mesi til-4, 4-dimetil-1-pentanol y 3-fenil-1-mesitil-2-metil- -1-propanol -----	164
2. - RESOLUCION -----	166
2.1. - Obtención de los 3, 5-dinitrobenzoatos de (2R4R)(2S4S) y (2R4S)(2S4R)-4-fenil-5, 5-dimetil-2-hexanol; de (1R3R) (1S3S) y (1R3S)(1S3R)-3-fenil-1-mesitil-4, 4-dimetil- -1-pentanol y de (1R2R)(1S2S) y (1S2R)(1R2S)-3-fenil- -1-mesitil-2-metil-1-propanol -----	167



2.2. - Resolución de los 3, 5-dinitrobenzoatos de (2R4R)(2S4S) y (2R4S)(2S4R)-4-fenil-5, 5-dimetil-2-hexanol -----	169
2.3. - Resolución de los 3, 5-dinitrobenzoatos de (1R3R)(1S3S) y (1R3S)(1S3R)-3-fenil-1-mesitil-4, 4-dimetil-1-penta- nol -----	172
2.4. - Resolución de los 3, 5-dinitrobenzoatos de (1R2R)(1S2S) (1R2S)(1S2R)-3-fenil-1-mesitil-2-metil-1-propanol ----	175
2.5. - Saponificación de los 3, 5-dinitrobenzoatos -----	178
2.5.1. - 4-fenil-5, 5-dimetil-2-hexanol -----	178
2.5.2. - 3-fenil-1-mesitil-4, 4-dimetil-1-pentanol -----	180
2.5.3. - 3-fenil-1-mesitil-2-metil-1-propanol -----	182
3. - VALORACION -----	185
3.1. - Valoración por cromatografía gas-líquido -----	185
3.1.1. - Valoración de 4-fenil-5, 5-dimetil-2-hexanol ---	186
3.1.2. - Valoración de 3-fenil-1-mesitil-4, 4-dimetil-1- -pentanol -----	188
3.2. - Valoración por <sup>1</sup> H-RMN -----	190
3.2.1. - Valoración de 3-fenil-1-mesitil-2-metil-1- -propanol -----	190
BIBLIOGRAFIA -----	192
RESUMEN Y CONCLUSIONES -----	193
COLECCION DE ESPECTROS -----	198

## INTRODUCCION

## INTRODUCCION

En las reacciones de adición nucleófila a compuestos carbonílicos quirales se presenta el fenómeno denominado "Inducción Asimétrica". Esto es, la existencia de un centro asimétrico en las proximidades del grupo carbonilo determina un efecto estereodiferenciador para el ataque del nucleófilo a una y otra cara diasterotópica del grupo funcional.

Los primeros estudios estereoquímicos en este campo se desarrollaron con la finalidad de encontrar un modelo general que sobre una base empírica, permitiera la predicción de la estereoselectividad en este tipo de reacciones.

El alcance de esta investigación ha estado soportado por un desarrollo paralelo de los métodos cinéticos que, en su aplicación a estas reacciones, ha permitido la racionalización y, por tanto, la revisión, de la validez de los modelos surgidos sobre una base experimental de naturaleza estereoquímica.

En esta memoria se contienen los resultados experimentales obtenidos en la reducción con tetrahidruroaluminato de litio de ( $\pm$ )-4-fenil-5,5-dimetil-2-hexanona, ( $\pm$ )-3-fenil-1-mesitil-4,4-dimetil-1-pentanona y ( $\pm$ )-3-fenil-1-mesitil-2-metil-1-propanona. La elaboración teórica de estos resultados requiere una revisión de los principios en que se fundamenta la inducción asimétrica observada. Esto, unido a un análisis de las variables de reacción que soportan su mecanismo, ha conducido a una racionalización precisa y coherente de los resultados.

La primera parte de la memoria está dedicada a esta discusión teórica, y en ella se incluyen consideraciones que tiene reservado el futuro

del tema al amparo de nuestra aportación.

Un segundo capítulo se ha dedicado al análisis conformacional y a la asignación de configuraciones relativas (RR, SS) y (RS, SR) de los carbinos diastereoméricos que se obtienen en las reacciones objeto de estudio. Esta parte, por su contenido y extensión, aparece naturalmente desglosada del capítulo anterior. Finalmente, en un tercer capítulo se describen los aspectos experimentales elaborados para la síntesis y valoración de las mezclas de dichos carbinos diastereoméricos.

## CAPITULO I

Inducción asimétrica en la reducción con tetrahidruroaluminato de litio de 4-fenil-5, 5-dimetil-2-hexanona; 3-fenil-1-mesitil-4, 4-dimetil-1-pentanona y 3-fenil-1-mesitil-2-metil-1-propanona.

# 1. - MODELOS TEORICOS PARA UNA PREDICCION DE LA INDUCCION ASIMETRICA EN REACCIONES DE ADICION NUCLEOFILA A COMPUESTOS CARBONILICOS QUIRALES.

La reducción de compuestos carbonílicos con hidruros metálicos complejos es un proceso rápido, fuertemente exotérmico que transcurre bajo control cinético (1).

En los casos en que el ataque del nucleófilo sucede bajo la influencia de un elemento quiral -disimetría en el sustrato o en el resto unido al hidruro que se transfiere, quiralidad del disolvente o de aditivos de acción catalítica- la reacción transcurre estereoselectivamente.

El caso más estudiado es el que corresponde a la influencia estereodiferenciadora de un centro quiral en el sustrato sobre el ataque del nucleófilo -aquiral- a una y otra cara diastereotópica del grupo carbonilo. Si la libertad conformacional del sustrato está ampliamente restringida, la formación de los carbinos diastereoméricos transcurre a través de dos  $ET^\ddagger$  (estados de transición) - $ET_A^\ddagger$  y  $ET_B^\ddagger$ - (figura 1) significados por el

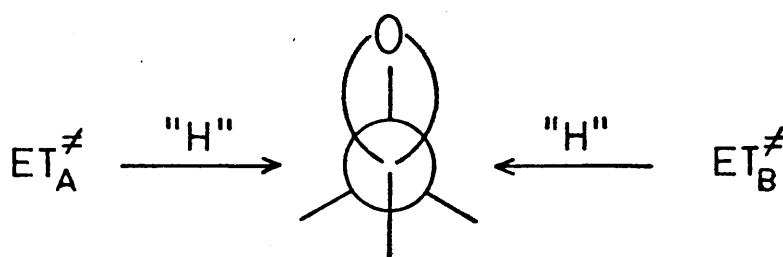


Figura 1

ataque alternativo del hidruro "H" a las caras proquirales del centro de -

reacción. En este caso, la relación de productos  $N_A/N_B$  viene dada por la ecuación / 1/ que es la expresión del Principio de Curtin-Hammett, donde  $N_A/N_B$  es la relación de fracciones molares de los diastereómeros A y B y  $G^{A^\ddagger}$  y  $G^{B^\ddagger}$  son los contenidos de energía libre de los estados de transición conducentes a A y B.

$$N_A/N_B = e^{-G^{A^\ddagger}/RT} / e^{-G^{B^\ddagger}/RT} \quad / 1/$$

Según esto, la evaluación de la inestabilidad relativa de los  $ET^\ddagger$  permite el cálculo de la estereoselectividad.

La aplicación de / 1/ requiere "a priori" una selección de la geometría de los  $ET^\ddagger$  competitivos basada en consideraciones energéticas de toda índole que minimicen la inestabilidad del complejo activado. Así, deberán ser consideradas las contribuciones de orden estérico en los  $ET^\ddagger$ , que inestabilicen los mismos, y las contribuciones estabilizantes de naturaleza polar y/u orbitalaria.

El tema tiene reservadas dificultades adicionales, como son el conocimiento de la especie reactiva en solución y el equilibrio conformacional del sistema.

De todas estas consideraciones se induce la necesidad de abordar el análisis de los casos objeto de estudio bajo una misma óptica que pueda constituirse en modelo generalizable para llegar a predecir la inducción asimétrica.

Estos puntos de vista, que se han desarrollado a lo largo de las tres últimas décadas, han tenido en cuenta implícita o explícitamente el

Principio de Curtin-Hammett y han aparecido en forma de reglas empíricas de limitada validez.

### 1.1. - Modelo de Cram.

En 1952, Cram (2) propuso un modelo de  $ET^\ddagger$  en el que el grupo carbonilo, coordinado con el resto electrófilo de la entidad nucleófila, se dispone en posición sesgada con relación a los sustituyentes de menor tamaño que configuran el centro quiral adyacente -figura 2-.

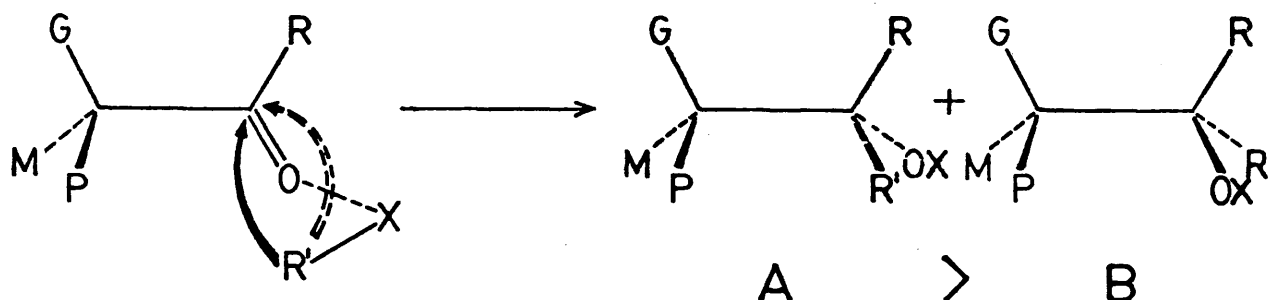


Figura 2

El ataque del resto nucleófilo  $R'$  se lleva a cabo por una u otra cara del grupo carbonilo dando lugar preferentemente a aquel compuesto diastereomérico que se forma por ataque al costado menos impedido.

Este mismo autor ha propuesto un modelo de  $ET^\ddagger$  cíclico (3) para el caso en que exista un centro básico de Lewis entre los sustituyentes del carbono quiral. En este caso la coordinación del resto electrófilo de la entidad reactiva por los dos centros básicos del sustrato, configuraría un  $ET^\ddagger$  cíclico en que la facilidad de ataque de la entidad nucleófila vendría



condicionada por el impedimento estérico diferencial de los dos grupos flaqueantes del grupo carbonilo -figura 3-.

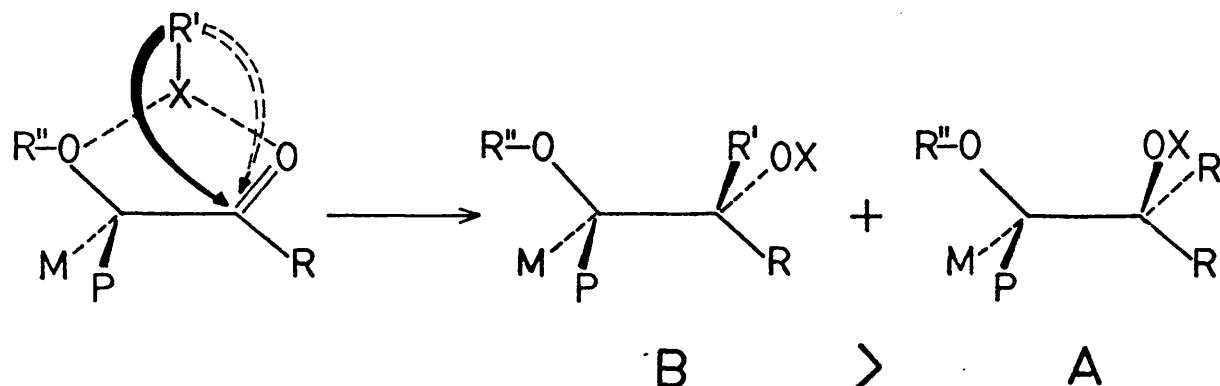


Figura 3

En este caso la estereoselectividad es inversa a la que resultaría por aplicación del modelo de cadena abierta, si consideramos que el resto O-R'' es prioritario sobre los grupos M y P.

### 1.2. - Modelo de Conforth.

La racionalización de los resultados estereoquímicos de adición nucleófila a  $\alpha$ -aminocetonas,  $\alpha$ -alquiloxicetonas y  $\alpha$ -clorocetonas no ha podido hacerse sobre la base del modelo cíclico de Cram del cual se deduce una elevada estereoselectividad. Esto motivó la aparición del modelo dipolar de Conforth (4), cuya justificación viene apoyada por el hecho de que la estabilización debida a la quelación del resto electrófilo por los dos centros básicos de la molécula, no es compensada por la fuerte repulsión dipolar de los enlaces adyacentes C-heteroátomo. Según esto, siendo la componente inestabilizadora de mayor magnitud, la repulsión de naturaleza polar, el grupo carbonilo se situará en posición antiperiplanar con el enlace  $\sigma$  ad-

yacente C-W (C-heteroátomo)-figura 4-. Por ésto, en presencia de heteroátomos, pueden competir dos modelos geométricos de  $ET^\ddagger$ , el modelo de Cram y el modelo dipolar de Conforth.

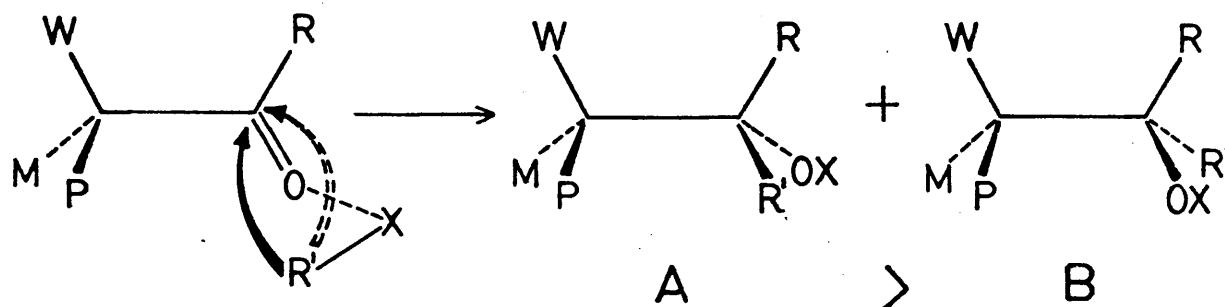


Figura 4

Como puede verse, en uno y otro caso la estereoselectividad a que conducen es la inversa, por lo que si operan simultáneamente ambos  $ET^\ddagger$  es posible que la estereoselectividad sea francamente pequeña.

### 1.3. - Modelo de Karabatsos.

El conocimiento de las barreras rotacionales existentes entre los distintos conformeros del sustrato carbonílico (5) permitió a Karabatsos abordar el cálculo de la estereoselectividad utilizando un modelo geométrico para los  $ET^\ddagger$  competitivos que no difiere sensiblemente de la geometría de los estados iniciales (EI).

Teniendo en cuenta que resulta imposible matemáticamente abordar la consideración de más de dos  $ET^\ddagger$  competitivos conducentes a A y B -ecuación / 1/ - Karabatsos se planteó el problema de seleccionar ambos  $ET^\ddagger$  sobre la base de justificaciones coherentes (6).

En principio, son seis los  $ET^\ddagger$  que deben tenerse en cuenta considerando las poblaciones conformacionales del sustrato y el ataque preferido por uno de los costados; tres darían lugar al diastereómero A y otros tantos al diastereómero B -figura 5-.

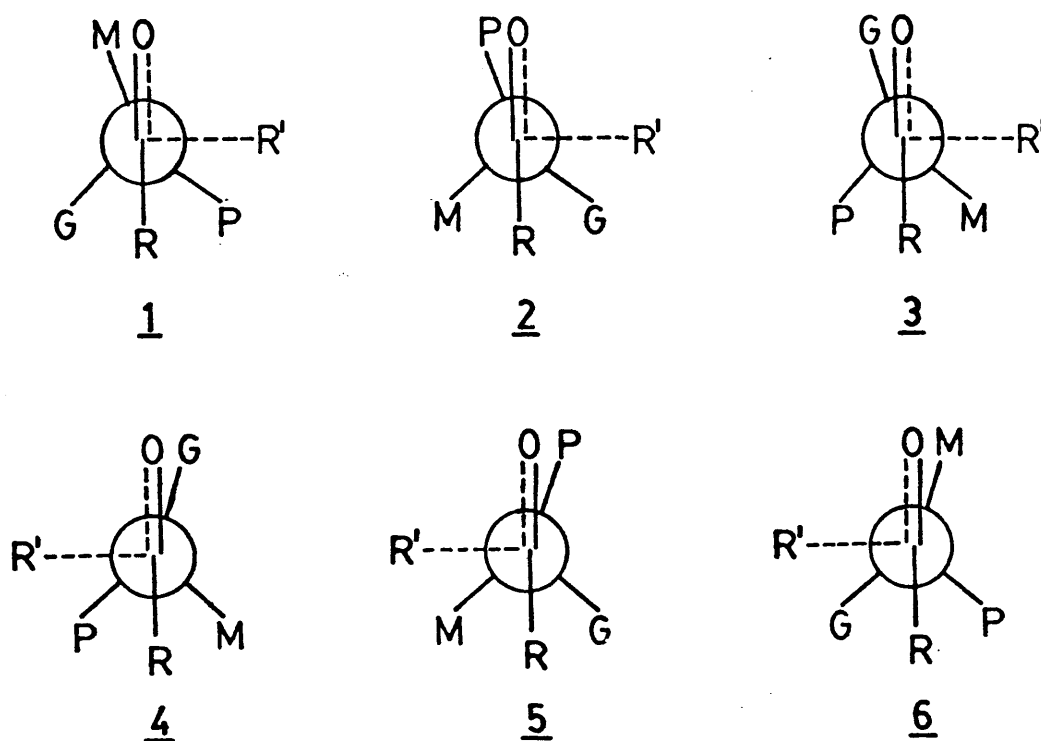


Figura 5

De los tres  $ET^\ddagger$  conducentes al diastereómero A, 1 es el que ofrece menores repulsiones estéricas. Analogamente puede decirse que 4 es el  $ET^\ddagger$  de mínimo contenido energético conducente a B. Esto es así porque dada la definición geométrica del  $ET^\ddagger$  la interacción de origen estérico más importante es la de la entidad atacante y el grupo flanqueante más próximo.

Seleccionados 1 y 4, sólo resta evaluar los contenidos energéticos diferenciales para llegar al cálculo de la estereoselectividad por el

Principio de Curtin-Hammett -ecuación / 1/ -. Esta evaluación no es siempre fácil de realizar, Karabatsos había verificado el análisis conformacional de compuestos carbonílicos y azometínicos, estableciendo que los conformeros más estables son aquellos que mantienen eclipsado el heteroátomo con un enlace  $\sigma$  adyacente, coplanario con él.

Conocidas las magnitudes de las interacciones  $(=O-Z)_{1,2e}$  entre grupos, el problema se reduce a evaluar las interacciones  $(R'-M)$  y  $(R-G)$  en 1 y  $(R'-G)$  y  $(R-M)$  en 4 . El autor prevee que puede darse, en general, una cancelación práctica de ambos conjuntos de interacciones ya que  $(R'-M) < (R'-G)$  y  $(R-G) > (R-M)$ .

El término de estas simplificaciones conduce a evaluar la estereoselectividad mediante el balance de las energías  $(M-O)$  y  $(G-O)$ , medibles por métodos de RMN sobre el estado fundamental.

La concordancia conseguida por Karabatsos sobre estas bases, no es buena cuantitativamente, pero si es válida en el sentido de una predicción cualitativa de la estereoselectividad (7) (8).

No obstante, Karabatsos (9) ha revisado la generalidad de su modelo aceptando que la estereoselectividad vendrá determinada por la competencia de los  $ET^{\ddagger}$  1 y 4, sólo y cuando el oxígeno coordinado tenga la disposición significada en 7 (donde R es más pequeño que el centro inductor) -figura 6-. Si, por el contrario, la disposición del oxígeno coordinado es según 8 (R mayor que el centro inductor), los  $ET^{\ddagger}$  competitivos (mínimo contenido energético) serán el 9 y el 10 -figura 7-.

El modelo entonces es similar al propuesto por Cram (apartado 1.1.) y la relación de productos diastereoméricos vendrá determinada por

las magnitudes relativas de (R' -P) y (R' -M) y por tanto la razón A/ B será mayor de lo que cabría esperar comparando 1 y 4.

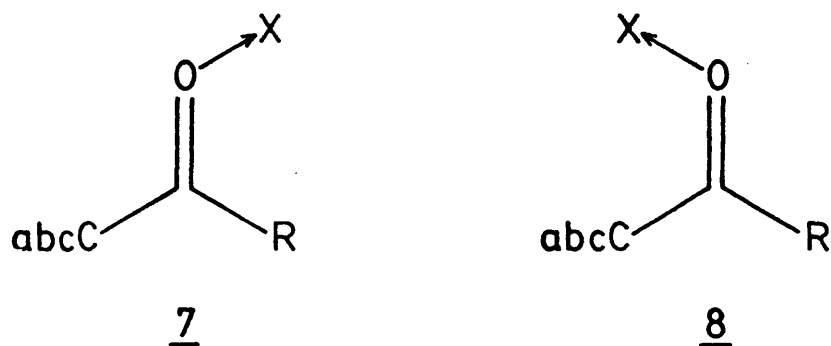


Figura 6

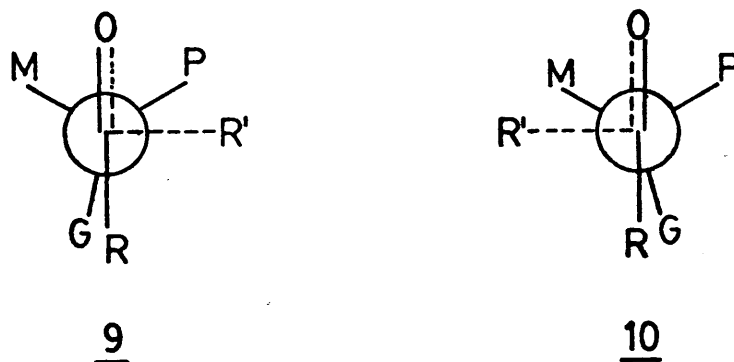


Figura 7

Los sistemas que deberán comportarse según este último modelo serán aquellos que debido al gran volumen estérico de R adopten la disposición 8, como sucede en el caso de que R sea un grupo voluminoso como el t-Bu.

Estudiando una serie de cetonas con una variación sistemática - en R (R: i-Pr, t-Bu y neo-Pen) los autores comprueban que cuando R es

neo-Pen, o H la relación de productos viene dada por la competencia entre 1 y 4. Cuando R es t-Bu la concordancia es buena comparando la estabilidad diferencial de 9 y 10. Para R=i-Pr 7 y 8 son comparables en estabilidad y se obtienen resultados intermedios que varían según el tipo de nucleófilo considerado.

#### 1.4. - Modelo de Felkin .

Cherest y Felkin (10)(11) consideran como  $ET^\ddagger$  competitivos aquellos que derivan del ataque del nucleófilo  $R'$  según un ángulo de torsión de  $60^\circ$  respecto a los grupos flanqueantes del centro quiral. Esto lleva a la consideración de tres  $ET^\ddagger$  -figura 8- sobre la base de que la tensión torsional entre el enlace  $R'-C$  y los enlaces que lo flanquean es la más significativa (Control Estérico de la Aproximación).

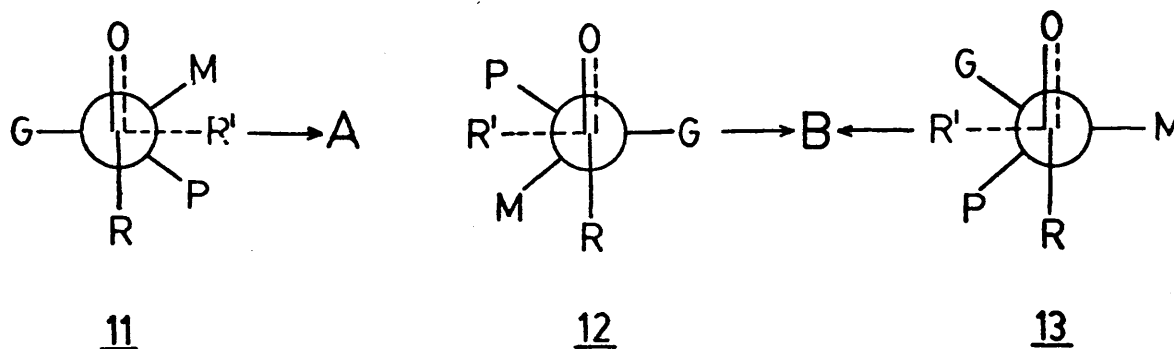


Figura 8

Los autores consideran que las interacciones intramoleculares debidas al resto hidrocarbonado, R, son más importantes que las que implican al oxígeno carbonílico.

La justificación de esta premisa parece difícilmente aceptable cuando se considera la coordinación del oxígeno carbonílico y más aún - cuando el grupo R es poco voluminoso como por ejemplo Me, H.

Como puede observarse en la figura 8, al aumentar el tamaño de R debe desestabilizarse el  $ET^\ddagger$  12 frente a 11 y el aumento de tamaño de G desestabiliza el  $ET^\ddagger$  13. Cuando confluyen ambas situaciones el aumento de la estereoselectividad será manifiestamente alto a favor del diastereómero A.

### 1.5. - Análisis de Nguyễn Trong Anh.

Nguyễn Trong Anh (12)(13)(14) y col. han llevado a cabo un estudio comparativo de los modelos geométricos aparecidos en la literatura para la interpretación de la inducción asimétrica. El método supone la aplicación de cálculos "ab initio" a la "supermolécula" formada por un nucleófilo y un sustrato quiral (2-cloropropanal o 2-metilbutanal), localizando el nucleófilo (significado por  $H^-$ ) a 1.5 Å del átomo de carbono.

Para cada reacción estudian las supermoléculas,  $ET^\ddagger$ , resultantes del ataque del nucleófilo a una y otra cara diasterotópica del sistema -figura 9-.

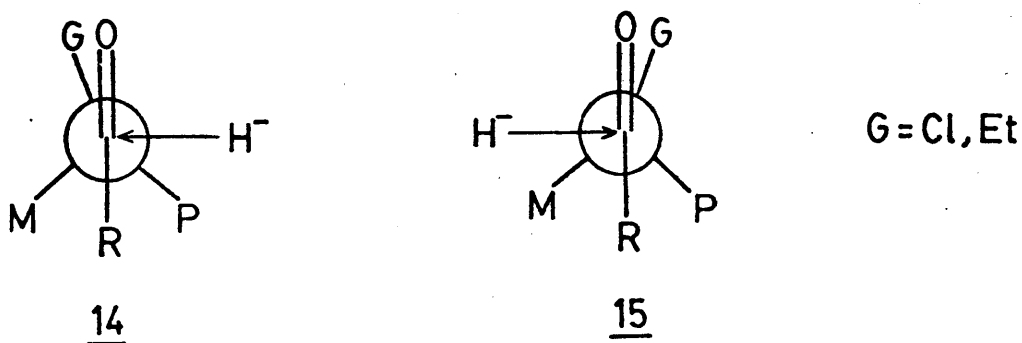
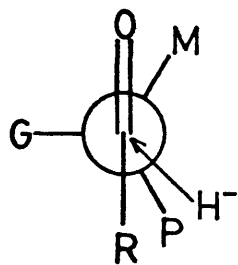


Figura 9

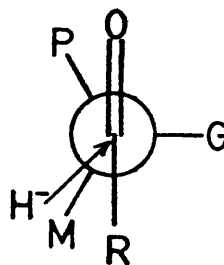
Representando las energías relativas frente al ángulo de torsión que supone el giro alrededor del enlace C1-C2 se obtienen, para ambos ET<sup>†</sup> diastereoméricos, el mínimo de energía en la geometría asumida por Felkin; mientras que en la de Conforth, se obtiene un exceso energético de -4kcal./mol y en las de Cram y Karabatsos de 2.7 kcal./mol.

Posteriormente los autores llevan a cabo el mismo cálculo introduciendo factores que previamente no habían sido tenidos en cuenta :

- asistencia electrófila por  $H^+$  ó  $Li^+$
- la solvatación del  $H^-$  por una molécula de agua
- optimización del ángulo de ataque del nucleófilo -figura 10-, ya que la hipótesis clásica de un ataque perpendicular al grupo carbonilo, según recientes estudios (15), no parece justificada.



16



17

Figura 10

Una variación en el ángulo de ataque (mayor de 90°) supone una justificación más coherente que la sugerida por Felkin para explicar la influencia sobre la estereoselectividad del grupo R, difícil de aceptar si el ángulo de enlace en desarrollo es de 90° -figura 10-.



Así, el aumento en el tamaño de R, que causa una elevada estereoselectividad, no debe ser interpretada como una simple modificación de las interacciones intramoleculares (R-P) frente a (R-M), ya que entonces la diferente naturaleza del nucleófilo R' reproduciría la misma variación de la inducción. Es fácil comprender que una disminución en el ángulo de enlace determinado por el ataque del nucleófilo y R puede causar una interacción diferencial más acusada (R'-P) frente a (R'-M) sobre todo si el tamaño de R obliga a una aproximación del nucleófilo más cercana al carbono asimétrico.

Este análisis cualitativo es plenamente confirmado por la aplicación del programa de cálculo STO-3G a las supermoléculas indicadas, lo que, adicionalmente, permite extraer la siguiente información :

- 1- La optimización del ángulo de ataque favorece la estereoquímica predicha por la regla de Cram.
- 2- La introducción de la asistencia electrófila contradice las previsiones de la regla de Cram cuando se supone el ataque perpendicular, no así cuando se optimiza el ángulo de ataque.
- 3- La asistencia electrófila reduce el valor del ángulo óptimo de ataque.
- 4- La solvatación del nucleófilo tiene una influencia muy pequeña sobre la estereoquímica.

Para explicar por qué el  $ET^{\ddagger}$  de Felkin es el menos energético los autores proceden al estudio de los factores orbitarios implicados en el proceso.

Durante la reacción, la interacción orbitalaria más importante es la que tiene lugar entre el HOMO del nucleófilo y el LUMO del sustrato. Por otra parte, la conformación más reactiva del sustrato es aquella en que

el enlace C2-G es paralelo al sistema  $\pi$ , produciéndose un solapamiento entre el orbital  $\pi^*_{CO}$  y el orbital  $\sigma^*_{C2-G}$  que estabiliza el LUMO.

El nucleófilo puede atacar este conformero con una estereoquímica anti o sinperiplanar; ésta última está desfavorecida por dos razones: a) mientras que el ataque anti respecto al grupo G produce un solapamiento enlazante entre el  $H^-$  y el orbital  $\sigma^*_{C2-G}$ , el ataque sin produce una interacción antienlazante(12) -figura 11-

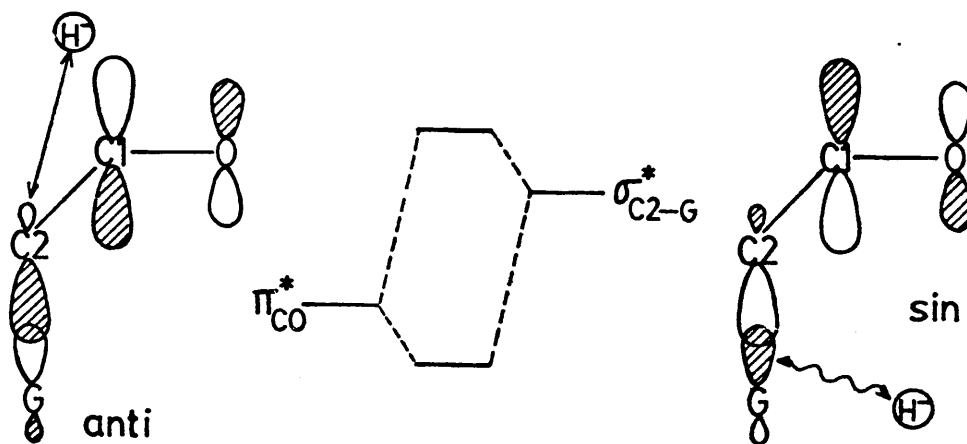


Figura 11

b) el ataque sin implica un eclipsamiento de los enlaces C1-H y C2-G.

Este razonamiento explicaría que, a igualdad de otros factores, esté favorecido el  $ET^\ddagger$  que suponga una entrada del nucleófilo antiperiplanar con respecto al grupo G. Esta circunstancia explica satisfactoriamente los resultados estereoquímicos que anteriormente habían apoyado la existencia de un Control de Desarrollo de Productos en estas reacciones (vease apartado 2.2.).

Por ejemplo para una ciclohexanona conformacionalmente rígida -figura 12- es sorprendente que muchas adiciones de nucleófilos supongan

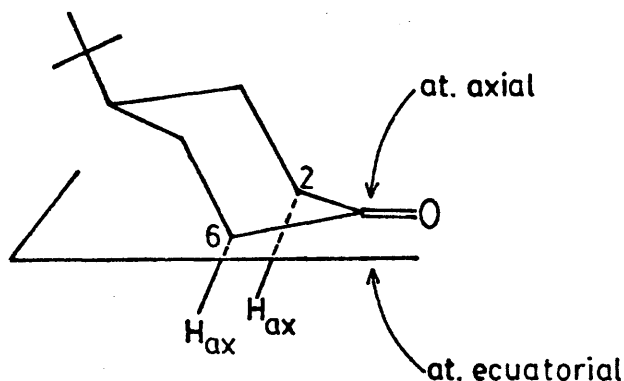


Figura 12

la entrada del reactivo por el lugar más impedido (ataque axial). Se han ofrecido muchas explicaciones : control de estabilidad de productos (16), repulsiones estéricas con los  $H_{ax}$  en C2 y C6 (11), efectos de compresión estérica (17)(18) etc... . Otra explicación posible viene dada por la operatividad del efecto antiperiplanar respecto a los H2 y H6 axiales que actúa de preferencia al efecto antiperiplanar de los enlaces C2-C3 y C6-C5, para el ataque ecuatorial, si se admite un efecto de "abatimiento" de la silla sobre su plano medio. Ello causaría dos modificaciones relativamente favorables a la estabilización del  $ET_{axial}^\ddagger$  :

- a) disminución del efecto de antiperiplanaridad estabilizante, indicado para el ataque ecuatorial y aumento del mismo efecto en relación a los enlaces H-C2 e H-C6 para el ataque axial.
- b) disminución de las interacciones estéricas entre el nucleófilo y los átomos de H axiales en los átomos de C 3 y 5.

Este efecto de "abatimiento" de la silla, que causaría un aumento de la estereoselectividad en sistemas ciclohexánicos a favor del ataque axial, ha sido ampliamente comprobado en sistemas diferentemente flexibles.

Otros factores, como el efecto hiperconjugativo de los enlaces C2-C3 y C5-C6 han sido invocados en sistemas análogos para justificar la variación de la estereoselectividad con sustituyentes que modifican la longitud de aquellos enlaces.

Así la reducción con triterbutoxihiidruroaluminato de litio de las 3-colestanonas representadas en la figura 13 ofrece un resultado variable de su stereoquímica, fuertemente dependiente de la naturaleza de Z :

$$\frac{\text{ataque ecuatorial}}{\text{ataque axial}} : \text{Cl} \leq \text{F} < \text{OH} < \text{OCH}_3 \leq \text{CH}_3 < \text{CN}$$

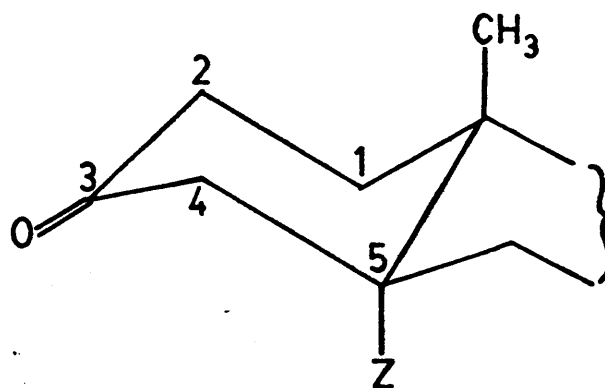


Figura 13

Los autores, Kazakos y Levisalles (20), han correlacionado esta variación con la longitud variable del enlace C4-C5 directamente influido por la naturaleza de Z. Así, cuando el sustituyente hace aumentar esta longitud, el enlace, más polarizable, tiene un efecto hiperconjugativo superior que favorece, empíricamente, el ataque ecuatorial.

La antiperiplanaridad es de nuevo aquí, un factor que, al menos desde un punto de vista geométrico, juega un papel definitivo en la correla-

ción de estos resultados. Otros factores intrínsecos al sustituyente Z : volumen estérico, polaridad, constante de Hammett etc. no soportan aisladamente la correlación.

#### 1.6. - Método de Pérez-Ossorio .

El desarrollo matemático del esquema cinético mostrado en la figura 14, que incluye la ambigüedad conformacional del sustrato carbonílico (1, 2, ..., i), condujo a Fernández González y Pérez-Ossorio a la formulación del denominado Principio de Curtin-Hammett generalizado (21) -ecuación / 2/ -.

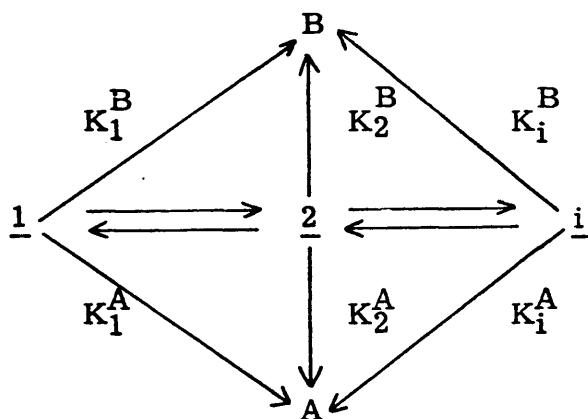


Figura 14

$$\frac{N_A}{N_B} = \frac{\sum_i e^{-G_i^{A\ddagger} / RT}}{\sum_i e^{-G_i^{B\ddagger} / RT}} \quad / 2/$$

En donde  $N_A / N_B$  es la relación de fracciones molares de los diastereómeros A y B y  $G_i^{A\ddagger}$  y  $G_i^{B\ddagger}$  son los contenidos de energía libre

de los  $ET^\ddagger$  conducentes a A y B a partir de cada conformero "i".

Los  $G_1^\ddagger$  no representan necesariamente niveles de energía libre relativos al contenido energético de los conformeros "i", sino una evaluación diferencial de los contenidos energéticos de todos los  $ET^\ddagger$  a partir de un  $ET^\ddagger$  hipotético en que tales contribuciones energéticas no se dieran. Esto es inherente a la forma de la expresión / 2/ cuando dichas contribuciones comunes pueden ser tratadas aditivamente.

La condición previa para la aplicabilidad del Principio de Curtin-Hammett generalizado a las reacciones de adición nucleófila a compuestos carbonílicos se reduce a que las barreras rotacionales de los conformeros de partida sean inferiores a la energía de activación de la reacción. Las reducciones con hidruros metálicos complejos (22)(23) presentan un  $\Delta G^\ddagger$  del orden de 8 a 15 kcal./mol, luego con independencia de la estructura del sustrato carbonílico, existe un margen suficientemente amplio para su aplicabilidad.

Para la aplicación de esta ecuación se hace preciso establecer un método, que permita la evaluación de las magnitudes energéticas que condicionan la estereoselectividad. En una primera etapa es por tanto necesario introducir una hipótesis para la geometría de los  $ET^\ddagger$  competitivos.

#### 1.6.1. - Hipótesis de Pérez-Ossorio :

Pérez-Ossorio y col. (24) han postulado un mecanismo pericíclico de cuatro centros para interpretar los resultados estereoquímicos obtenidos en la reducción con tetrahidruroaluminato de litio de alquilarilce-tonas quirales, que supone la deslocalización de seis electrones -figura 15- inicialmente localizados en los orbitales  $\pi_{CO}$ ,  $p_{YO}$  y  $\sigma_{Al-H}$ .

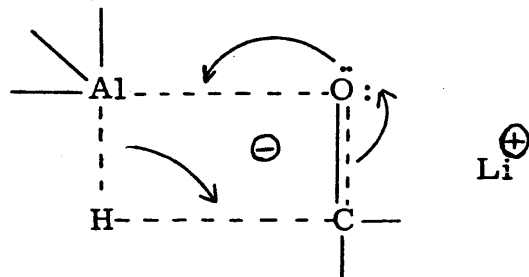


Figura 15

Desde un punto de vista formal, la admisión de este mecanismo supone llenar el vacío creado por el planteamiento de la dualidad mecanística de Dauben y col. (apartado 2.2.) - Control estérico de la aproximación frente a Control de desarrollo de productos -. A la luz de un mecanismo - concertado pericíclico, las aproximaciones geométricas "tipo reactivo" y "tipo producto", no son mutuamente excluyentes, sino aceptables, ya que la situación relativa del  $ET^\ddagger$  sobre la coordenada de reacción vendrá definida en función del grado de sincronismo del proceso.

Una transferencia del hidruro poco avanzada se corresponde con una coordinación débil del átomo metálico por el oxígeno que es paralela al grado de ruptura de los enlaces  $\pi_{CO}$  y  $\sigma_{Al-H}$ ; ésto supone la definición de un  $ET^\ddagger$  próximo a reactivos denominado "tipo trigonal".

Analogamente, una transferencia avanzada del hidruro se corresponde con una fuerte coordinación del átomo metálico por el oxígeno, paralelo al grado de ruptura de los enlaces  $\pi_{CO}$  y  $\sigma_{Al-H}$ ; por ello el  $ET^\ddagger$  será relativamente más parecido a productos y se le denomina "tipo tetraédrico".

Ambas alternativas no son más que expresiones límites de un - espectro más complejo de soluciones, cuya parametrización puede cubrir, sin solución de continuidad, todas las posibles modificaciones geométricas

del sistema reaccionante, desde el EI hasta el alcóxido final.

### 1.6.2. - Parametrización de los modelos físicos : modelo trigonal y modelo tetraédrico .

Puesto que "a priori" es imposible el conocimiento de la geometría de la aproximación del reactivo nucleófilo al grupo carbonilo, se ha hecho necesario una parametrización "ab initio" de los extremos geométricos ya definidos (24). Dicha parametrización queda recogida en la figura 16, - sin que se haya dado mayor justificación a los entornos denominados "tipo trigonal" y "tipo tetraédrico" que la que se desprende cualitativamente de su consideración (24)(25).

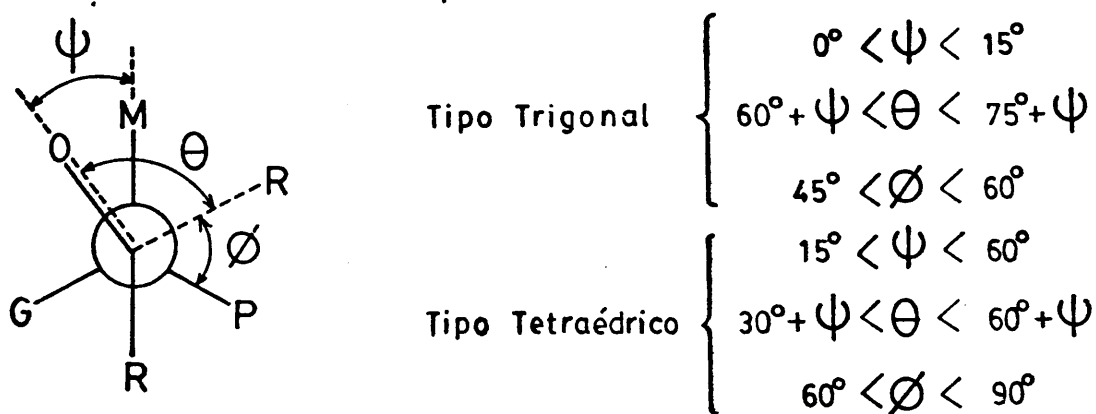


Figura 16

### 1.6.3. - Etapas del método.

El método propuesto por Fernández González y Pérez-Ossorio (21), para predecir la inducción asimétrica en reacciones de adición nucleófila a compuestos carbonílicos quirales, consta de las siguientes etapas :



1) Definición de los  $ET^\ddagger$  que conducen a cualquiera de los productos diastereoméricos.

2) Cómputo de las interacciones estéricas inestabilizadoras presentes en dichos  $ET^\ddagger$  y evaluación del contenido energético de las mismas.

3) Cálculo de los distintos niveles  $G_i^{A^\ddagger}$  y  $G_i^{B^\ddagger}$  respecto a un mismo nivel de referencia y aplicación del Principio de Curtin-Hammett generalizado (ecuación / 2/ ).

Con estas premisas geométricas y el desarrollo del método que conduce a la aplicación del Principio de Curtin-Hammett generalizado Pérez-Ossorio y col. han analizado un buen número de casos, encontrándose una concordancia satisfactoria entre el resultado experimental y el calculado por uno ú otro extremo geométrico. En la sección 3. se da desarrollo explícito a este método para los casos estudiados experimentalmente por nosotros, por lo que nos remitimos a dicho apartado para poder estimar - allí el alcance del tratamiento en comparación con los referidos anteriormente.

## 2. - MECANISMO DE LA REDUCCION DE CETONAS CON HIDRUROS METALICOS COMPLEJOS.

### 2.1. - Parámetros de reacción.

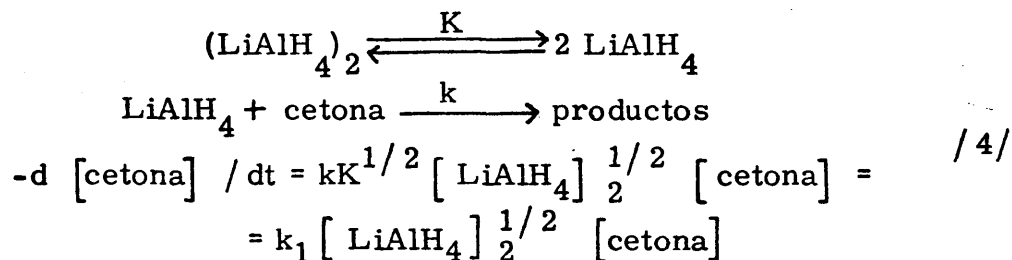
#### 2.1.1. - Orden de reacción.

Son abundantes los datos de cinéticas absolutas de reducción con hidruros de aluminio, triterbutoxi-hidruroaluminato de litio, tetrahidrurobo\_ rato de sodio, etc. (30)(31)(32)(33)(34) habiéndose encontrado que estas - reacciones son de orden uno en sustrato y uno en reactivo.

Recientemente Wiegers y Smith (35) han determinado la cinéti- ca absoluta de la reducción con tetrahidruroaluminato de litio de fenil-me- sitilcetona, encontrando la siguiente expresión para la velocidad :

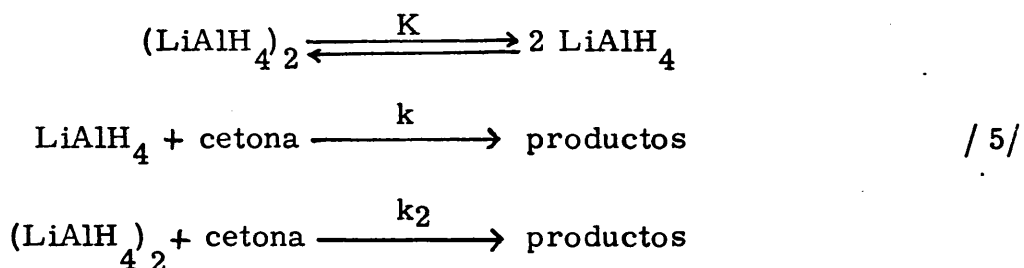
$$-d [\text{cetona}] / dt = k_1 [\text{LiAlH}_4]_2^{1/2} [\text{cetona}] \quad / 3/$$

Dado que el tetrahidruroaluminato de litio, en las concentracio- nes ( $\sim 0.5$ ) y disolvente (éter dietílico) utilizados es preferentemente díme\_ ro, interpretan los resultados cinéticos considerando que la especie reactiva es el monómero que existe en equilibrio con la especie asociada.



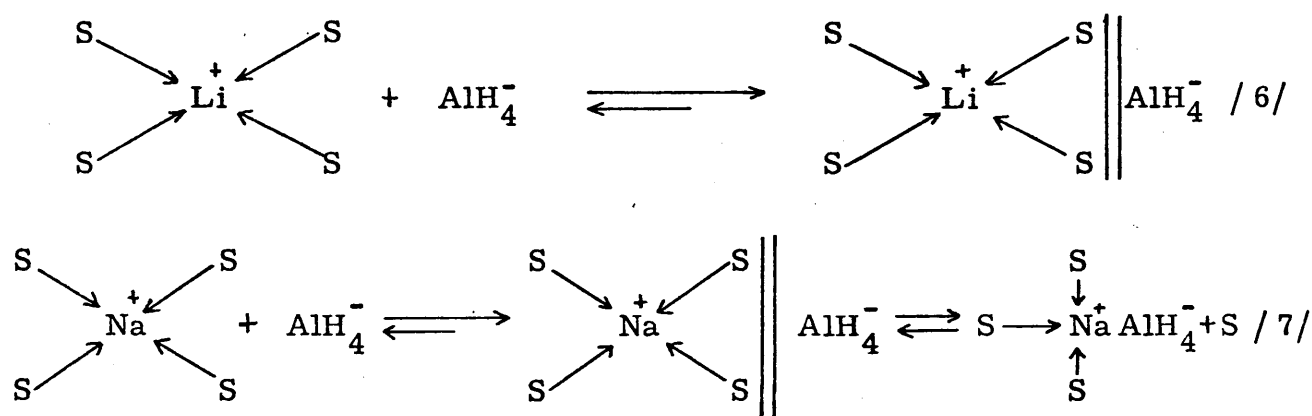
Para el caso de la 2, 2' -dietilbenzofenona y 2, 2' -dimetilbenzofe- nona el orden cinético en tetrahidruroaluminato de litio es algo mayor, lo -

que se interpreta en función de la participación del tetrahidruroaluminato de litio como especie monómera y dímera, no superando el camino de reacción a través de éste último el 20% de la reacción total -esquema / 5/ -.



Ashby y col. (36) han llevado a cabo la determinación de cinéticas absolutas con tetrahidruroaluminato de litio y tetrahidruroaluminato de sodio utilizando fenil-mesitilcetona en tetrahidrofurano. La cinética resultó ser de primer orden en cetona y de primer orden en reactivo.

Cuando se comparan las constantes específicas de velocidad correspondientes a las reducciones con tetrahidruroaluminato de litio y tetrahidruroaluminato de sodio la primera es diez veces mayor que la segunda. De este resultado, los autores infieren una participación activa del metal alcalino en los ET<sup>‡</sup> de estos procesos. Basándose en el conocimiento de la especie reactiva en disolución como pares iónicos íntimos, asociados y libres (37) -esquema / 6/ / 7/ - postulan la coordinación del metal alcalino



por el átomo de oxígeno y la transferencia del hidruro en una disposición geométrica que puede ser representada alternativamente por A o B -figura 17-.

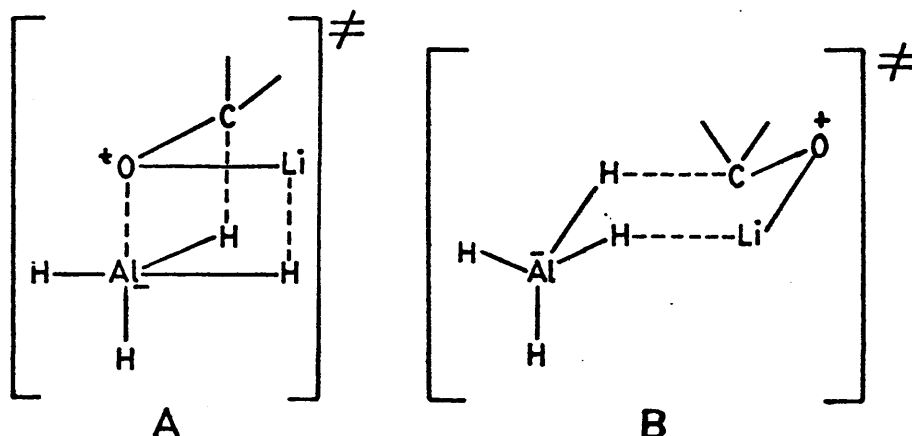


Figura 17

Aunque la disposición significada por A debe estar desfavorecida, a primera vista, por el apiñamiento estérico de los átomos, hay varios factores de naturaleza orbitalaria que apoyan su formulación. En primer lugar, el solapamiento O-Al puede rebajar la energía de activación del sistema y dar lugar a un perfil de reacción en el que el  $\text{ET}^\ddagger$  colapse en el producto final sin la existencia de una etapa intermedia que sugiere el  $\text{ET}^\ddagger$  tipo B. Por otra parte, en un  $\text{ET}^\ddagger$  de tipo A el átomo de Al implicado tiene cierta libertad de rotación alrededor del eje O-Al-H.

### 2.1.2. - Catálisis electrófila.

La adición de éteres corona específicos del catión metálico empleado (38)(39), así como la adición de sales metálicas del catión (40) ha demostrado que la influencia del catión sobre la velocidad es pequeña o casi nula en la reducción con tetrahidruroborato de sodio en medios próticos,

no así cuando se lleva a cabo en medios apróticos (39). Cuando se trata de tetrahidruroaluminato de litio, la variación es mucho más significativa; produciéndose un gran aumento en la velocidad de reacción por adición de  $\text{Li}^+$  y una disminución en el caso de la adición de éteres corona de este ión.

Por otra parte el papel del catión metálico puede influir en la posición del equilibrio conformacional de ciclohexanonas móviles como se ha evidenciado en el caso de la reducción con tetrahidruroaluminato de litio en tetrahydrofurano (41)(42).

Pierre y Handel (42) han estudiado el efecto de la catálisis electrófila sobre dos tipos de ciclohexanonas, una conformacionalmente homogénea 1 y otra heterogénea 2 -figura 18-.

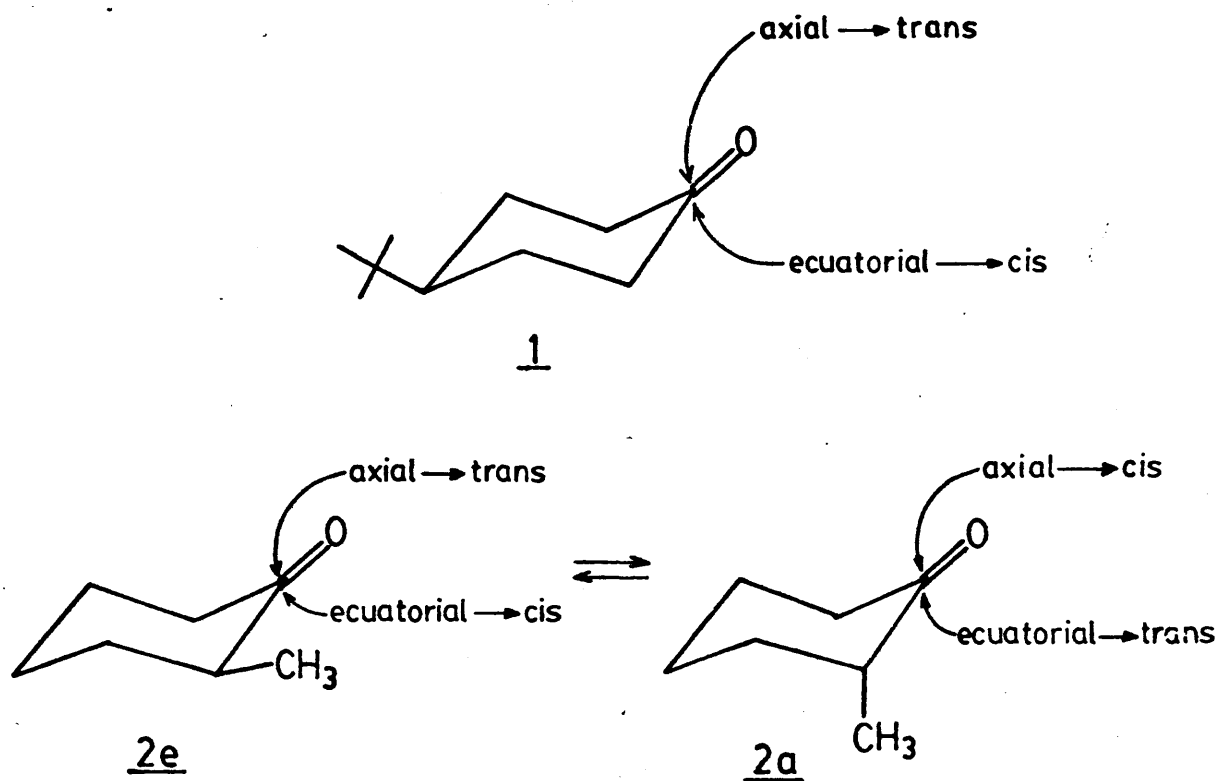


Figura 18

Los hechos experimentales observados son los siguientes :

- El catión alcalino es indispensable en la reducción por un hidruroaluminato y por un borohidruro, en medio aprótico; en este último caso la reacción se produce en la hidrólisis si el catión está complejado; si no, se produce normalmente mediante la catálisis del catión.

- En medio prótico, la reducción está esencialmente catalizada por el disolvente y no influye el efecto de complejación del catión metálico.

- Para una ciclohexanona rígida, 1, la estereoselectividad no se modifica notablemente por el efecto del disolvente ni por el catión alcalino. Por el contrario cuando se trata de una ciclohexanona conformacionalmente lábil, 2, la estereoselectividad se modifica notablemente por efecto del disolvente o por influencia del catión alcalino.

Este último punto es fácilmente justificable considerando los ataques axial y ecuatorial en los dos confórmeros de la cetona 2 :

El ataque favorecido, según el efecto de la antiperiplanaridad, es el axial, tanto en 2a como en 2e, para dar el cis y el trans alcohol, respectivamente. Por tanto, una mayor proporción del alcohol cis indicará un aumento de estabilidad del  $ET^{\ddagger}$  correspondiente a 2a frente a 2e. Este resultado se obtiene en las siguientes condiciones :

- Adición de una sal del catión metálico.
- Cambio del catión Na por Li .
- Disminución del poder solvatante del disolvente .

Es decir, los factores que condicionan una mayor complejación del metal alcalino por el oxígeno, al aumentar el volumen efectivo de éste,

desestabilizan en mayor grado el  $ET^\ddagger$  correspondiente a 2e y por tanto hacen aumentar la proporción del alcohol cis obtenido.

### 2.1.3. - Efectos isotópicos cinéticos .

Diversos autores (35)(36) han determinado el efecto isotópico - cinético en la reducción con tetrahidruroaluminato de litio tetradeuterado observando una relación  $k_H/k_D = 1,27$  (36) y  $1,3$  (35). Los efectos isotópicos para las reducciones con tetrahidruroborato de sodio tetradeuterado (43)(44)(45). dan un valor  $k_H/k_D \approx 0,7$ , inverso al que cabría esperar de la exclusiva consideración de un efecto isotópico primario.

Para los autores, resulta evidente que tal criterio cinético debe estar modificado por un efecto isotópico secundario. Rencientemente - Wigfield (46) ha interpretado rigurosamente estos datos.

En efecto, estos autores mediante métodos "ab initio" calculan el efecto isotópico cinético primario -EIC- en la reducción con triterbutoxihidruroaluminato de litio deuterado, utilizando como premisa geométrica para los  $ET^\ddagger$  correspondientes una transferencia lineal del hidruro, 1, y una transferencia cíclica, 2, -figura 19-. Así, barriando las distintas situaciones de uno y otro  $ET^\ddagger$  sobre la coordenada de reacción calculan el EIC en cada punto y obtienen las curvas representadas en la figura 20.

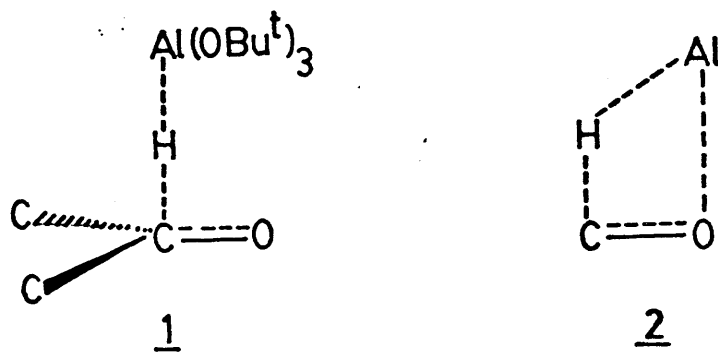


Figura 19

Los resultados experimentales obtenidos para una serie de quince ciclohexanonas se encuentran en el entorno  $k_H/k_D = 0.95 \pm 0.1$ . Estos resultados indican claramente que el  $ET^\ddagger$  es próximo al punto medio de la coordenada de reacción, cualquiera que sea la hipótesis geométrica elegida.

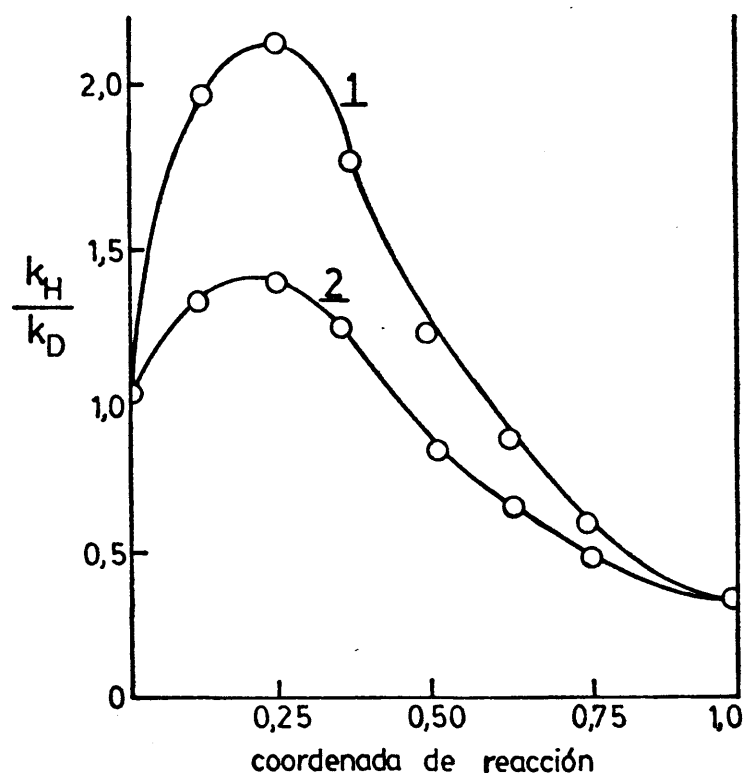


Figura 20

Por otra parte, del análisis de estos resultados se infiere que la posición del  $ET^\ddagger$  sobre la coordenada de reacción no depende significativamente de la estructura del sustrato carbonílico como una función del impedimento estérico del grupo funcional.

Este análisis teórico permite una nueva interpretación del valor  $k_H/k_D \approx 0.7$  obtenido en la reducción con tetrahidruroborato de sodio. Des-



preciando la influencia del efecto isotópico secundario y la sustitución de aluminio por boro, el valor experimental del EIC para el tetrahidruroborato de sodio tetradeuterado es una clara indicación de un  $ET^\ddagger$  muy avanzado sobre la coordenada de reacción. Analogamente los valores obtenidos para la reducción con tetrahidruroaluminato de litio tetradeuterado (1.3-1.4) son una clara indicación de la posición muy poco avanzada del  $ET^\ddagger$  sobre la coordenada de reacción.

#### 2.1.4. - El parámetro $\rho$ de Hammett.

Como es sabido el parámetro  $\rho$  de Hammett mide la susceptibilidad de un determinado proceso al efecto polar de los sustituyentes sobre el centro de reacción. Así, un factor  $\rho > 0$  es indicativo de que en el  $ET^\ddagger$  los sustituyentes atractores de electrones ejercen un efecto estabilizante. Por tanto, en este estado, el centro de reacción ha adquirido un cierto carácter carbaniónico. La magnitud de esta transferencia electrónica desde el reactivo nucleófilo al sustrato de reacción es una medida indirecta de la posición del  $ET^\ddagger$  sobre la coordenada de reacción.

Respectivamente, un factor  $\rho < 0$  da cuenta de que en el  $ET^\ddagger$  el centro de reacción ha adquirido un cierto carácter carbocatiónico ya que los sustituyentes dadores de electrones aumentan la velocidad del proceso. La cuantía de esta magnitud puede ser igualmente utilizada para observar la posición del  $ET^\ddagger$  en una reacción en que lógicamente un reactivo eléctrofilo se aproxima a un centro de elevada densidad electrónica.

El parámetro  $\rho$  de Hammett viene definido por la relación de su nombre :

$$\log k_x / k_o = \rho \sigma$$

donde  $k_x/k_o$  es la relación de constantes específicas de velocidad de dos reacciones idénticas en el término  $x$  de la serie ( $k_x$ ) y en el término cabeza de serie ( $k_o$ ),  $\sigma$  es una constante que está relacionada con los efectos electrónicos intrínsecos del sustituyente. Puede ser determinada como una función análoga ( $\log K_x/K_o$ ) de las constantes de ionización de los ácidos benzóicos correspondientes.

Según esto, el parámetro  $\rho$  de Hammett establece la proporcionalidad, en términos de afinidad electrónica del reactivo y de susceptibilidad del sustrato, entre dos reacciones de la misma categoría mecanística, la que es objeto de estudio y la que sirve de referencia -ionización de los ácidos benzóicos correspondientes-.

La determinación del  $\rho$  es por lo tanto un buen criterio para elucidar la posición del  $ET^\ddagger$  sobre la coordenada de reacción, pero creemos que su validez hay que remitirla a otros criterios complementarios que avaleen geometrías semejantes para los  $ET^\ddagger$  de las reacciones que se pretenden comparar.

El valor de  $\rho$  para la reacción de reducción de acetofenonas sustituidas con tetrahidruroborato de sodio es de -3.06 (47), este hecho unido a que el  $\rho$  para la adición de cianuro a benzaldehidos sustituidos es 2.33 (48), es indicativo de que en la reducción de acetofenonas con tetrahidruroborato de sodio el  $ET^\ddagger$  deberá estar más avanzado sobre la coordenada de reacción que aquel.

Burnett y Kirk (50) han presentado evidencia complementaria de que este valor,  $\rho = 3.06$  implica un  $ET^\ddagger$  próximo a productos. Para ello los autores determinan el  $\rho$  en la reducción de acetofenonas con alcóxidos de metales alcalinos -figura 21- obteniendo un valor de 1.45 a 1.75 según

la naturaleza del metal.

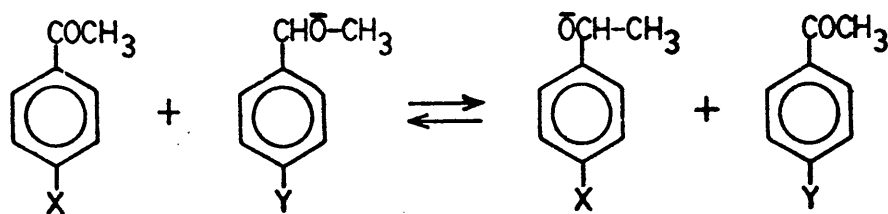


Figura 21

Debido a la simetría en los reactantes el  $ET^\ddagger$  deberá encontrarse hacia la mitad de la coordenada de reacción, por tanto el valor de  $\rho = 3.06$  corresponderá a un  $ET^\ddagger$  próximo al término de la coordenada de reacción. Analogamente el valor encontrado en las reducciones con tetrahidruroaluminato de litio ( $\rho = 1.95$ ) (46) será indicativo de una posición cercana al comienzo de la coordenada de reacción.

Wigfield y col. (46b) han analizado los valores de  $\rho$  obtenidos con distintos agentes reductores y los han relacionado con el efecto isotópico cinético -tabla 1-.

Tabla 1 (46b)

Reductor	$\rho$	EIC	Posición del $ET^\ddagger$
$NaBH_4$	3.06	0.6-0.7	0.6-0.7
$LiAl(Ot-Bu)_3H$	2.13	0.95	0.4-0.6
Metal alcóxido	1.45-1.73	-	$\sim 0.5$
$LiAlH_4$	1.95	1.3-1.4	0.25-0.4

La concordancia obtenida por uno y otro criterio para situar los  $ET^\ddagger$  respectivos es aparentemente buena.

## 2.2. - Criterios estereoquímicos. La dualidad "Control Estérico de la Aproximación" versus "Control de Desarrollo de Productos".

Dauben y col. (16) para interpretar la estereoselectividad observada en la reducción de ciclohexanonas con hidruros metálicos complejos introduce la dualidad "Control de Desarrollo de Productos" (CDP) y "Control de Aproximación Estérica" (CAE).

El CDP es operativo en aquellos casos en que se obtenga un exceso del alcohol más estable (ecuatorial) y puede describirse como una evaluación energética de los  $ET^\ddagger$  competitivos que tiene en cuenta la estabilidad relativa de los productos. El CAE opera de preferencia en la reducción de cetonas que conducen a un exceso del alcohol axial (más inestable).

Ello significa que el factor energético diferencial de los  $ET^\ddagger$  competitivos es aquel que distingue el diferente impedimento estérico de ambas caras del grupo carbonilo. Puede descartarse en el caso del CDP que la estereoselectividad observada sea debida a un control termodinámico de la reacción, ya que los experimentos realizados, en las condiciones habituales para este tipo de reacciones, demuestran que no se produce - equilibración entre los productos (49).

El CAE supone un  $ET^\ddagger$  parecido a reactivos y por tanto la diferencia de estabilidades relativas de los productos finales es despreciable; la relación de productos estará controlado por la facilidad diferencial de - aproximación del reactivo al grupo carbonilo. El CDP supone un  $ET^\ddagger$  pare

cido a productos y determinará la obtención del producto más estable por razones puramente cinéticas.

En la última década se ha cuestionado ampliamente el CDP sustituyendo esta última racionalización por diversos efectos que, operando sobre las dos caras diasterotópicas del grupo carbonilo (efectos polares, orbitarios y conformacionales) justifiquen la preferencia para el ataque axial en ciclohexanonas no impedidas.

Las principales revisiones para este CDP son las que a continuación se ennumeran.

- Richer (51) considera la interacción de los H axiales de los C2 y C6. Se basa en que el grupo carbonilo no está simétricamente situado entre los H axiales y ecuatoriales de los carbonos 2 y 6, de hecho el grupo carbonilo se encuentra parcialmente eclipsado con los H ecuatoriales. Por ello en el ataque axial el grupo entrante (formando un ángulo de  $90^\circ$  con el CO) no se encuentra impedido por los H ecuatoriales de los carbonos 2 y 6, mientras que en el ataque ecuatorial encuentra un impedimento significativo con los H axiales de los carbonos 2 y 6.

La relación de productos obtenida resulta ser entonces un balance entre el efecto de los sustituyentes axiales de los carbonos 2 y 6 (impidiendo el ataque ecuatorial) y los sustituyentes axiales de los carbonos 3 y 5 (impidiendo el ataque axial).

- Klein (52) considera, para su racionalización, la interacción orbitalaria de los orbitales no enlazantes del grupo carbonilo con los orbitales  $\sigma^*$  de los enlaces C2-C3 y C5-C6, que producen una disimetría en la distribución electrónica de las dos caras del grupo carbonilo. Esta disime-

tría favorece el ataque axial al aumentar la densidad electrónica en la otra cara, condicionándose así una mínima repulsión electrostática para aquella vía.

- Wigfield y col. (53) consideran que cuando el nucleófilo entra en posición ecuatorial encuentra tres H axiales (los de los C 2, 4 y 6), mientras que cuando se produce el ataque axial sólo son dos H axiales los que dan lugar a interacciones estéricas (los de los C 3 y 5). Basándose en los recientes datos que dan para el ángulo de ataque un valor de  $126^\circ$  (54), en vez de  $90^\circ$ , hasta entonces considerado, es presumible que la interacción con el H axial del C4 sea más importante que las que se producen con los H axiales de los C2 y C6.

Según ésto, puede realizarse una racionalización aparentemente buena por la mera consideración de los factores estéricos diferenciales - que se ofrecen a una y otra vía de ataque.

- Otra posible explicación es la ofrecida por Nguyễn Trong Anh (14) -apartado 1.5.- que conjuga efectos estéricos análogos a los de Richer e introduce el efecto de "abatimiento" del ciclo sobre su plano medio. Así se puede distinguir para el ataque axial un mayor efecto de antiperiplanaridad con los enlaces  $C2-H_{ax}$  y  $C6-H_{ax}$  que resulta estabilizante de este  $ET^\ddagger$ .

- Min Hon Rei ha realizado un análisis cuantitativo de los datos obtenidos en las reacciones de adición de tetrahidruroaluminato de litio y de metil litio a un numeroso grupo de cetonas cíclicas.

Para llevar a cabo este análisis el autor introduce dos parámetros de reacción ( $\Delta\sigma$ ) y ( $\Delta\pi$ ). El primero está relacionado con la contribución energética diferencial del nucleófilo en su aproximación a una y otra

cara diasterotópica del grupo carbonilo, y el segundo supone una contribución de la inestabilidad relativa de los productos, que puede aparecer, cualquiera que sea la posición relativa del  $ET^\ddagger$  sobre la coordenada de reacción siempre que ambos productos diastereoméricos sean apreciablemente distintos. Así un tratamiento lineal de la estereoselectividad observada en función de ambas contribuciones, le permite inferir la existencia del Control de Desarrollo de Productos en las reacciones de adición nucleófila de tetrahidruroaluminato de litio a ciclohexanonas.

La evaluación de ese control da como resultado un factor de 1.4 que corrige de manera constante, cualquiera que sea la estructura de la ciclohexanona en cuestión, la magnitud de la diferente estabilidad de los carbinos diastereoméricos.

El tratamiento parece fuertemente limitado a la serie de cetonas cíclicas, conformacionalmente homogéneas, si bien la idea física es aplicable a todo tipo de sistemas. En este sentido el método de Pérez-Ossorio, muy anterior a la publicación de Min Hon Rei, desarrolla explícitamente esta idea.

En el mismo trabajo, el autor resalta que en la serie acíclica no hay Control de Desarrollo de Productos, ya que en estos casos las diferencias termodinámicas de los carbinos son mínimas. Desde un punto de vista crítico, no creemos, en contra del autor, que, en la serie acíclica la contribución  $\Delta\pi$  sea nula. Si debemos tener en cuenta que en este caso  $\Delta\pi$  debe tomarse como una medida de la diferente estabilidad termodinámica entre los conformeros de los alcóxidos finales que se producen por el camino de reacción menos energético. Estos pueden ser accidentalmente los más estables, pero pueden suceder toda una serie de posibles conformeros de uno y otro isómero por una vía cinética preferida que no resulte

observable en el estado fundamental.

- Geneste y Lamaty (56) estudian la velocidad de reacción de la reducción con tetrahidruroborato de sodio de una serie de ciclohexanonas cíclicas impedidas, en una mezcla al 50% de agua-dioxano. Las energías de activación medidas para la reacción en los distintos sustratos representan la energía conformacional diferencial debido a las interacciones 1, 3-paralelas que aparecen en el  $ET^\ddagger$  al evolucionar el sustrato del estado inicial al final.

La comparación de las constantes de velocidad de reducción de las cetonas estudiadas, en la que el C carbonílico pasa de una hibridación  $sp^2$  a una  $sp^3$ , con las velocidades de oxidación de los alcoholes correspondientes, que implica el cambio opuesto de hibridación, demuestra la importancia de las interacciones 1, 3-paralelas como criterio para determinar la posición del  $ET^\ddagger$  a lo largo de la coordenada de reacción.

Los resultados obtenidos muestran que una disminución de la velocidad de reducción se corresponde con un aumento de la velocidad de oxidación. Si las interacciones 1, 3-paralelas (Me-OH) son responsables de la disminución de la velocidad de reducción de cetonas impedidas, dichas interacciones deben ser las que producen el aumento de velocidad en la oxidación de los alcoholes correspondientes. Por tanto se puede inferir para la reducción con tetrahidruroborato de sodio un  $ET^\ddagger$  parecido a productos, es decir muy avanzado sobre la coordenada de reacción.

Esta conclusión ha sido motivo de verificación con otros criterios de índole cinética, confirmándose que el  $ET^\ddagger$  con hidruroboratos es sensiblemente próximo a productos.



### 3. - APLICACION DEL METODO DE PEREZ-OSSORIO.

Etapla 1 : Definición de los  $ET^\ddagger$  de tipo trigonal y tetraédrico.

De acuerdo con las posibilidades conformacionales del sustrato, el número total de  $ET^\ddagger$  a considerar es de  $2 \cdot 3^n$  siendo n el número de - grupos presentes en la molécula que carecen de simetría de rotación interna. Para representarlos, se simbolizan los dos posibles caminos de ataque del reactivo sobre cada uno de los conformeros del sustrato carbonílico de partida -figuras 22, 23 y 24-. Implícitamente quedan consideradas las modificaciones que se producen en la geometría del sistema al pasar del estado inicial a cada uno de los tipos geométricos considerados para los  $ET^\ddagger$ .

Etapla 2 : Cómputo y evaluación de las interacciones de origen estérico que inestabilizan diferencialmente los  $ET^\ddagger$ .

Las interacciones estéricas que inestabilizan cada uno de los  $ET^\ddagger$  se pueden clasificar en :

-Interacciones preexistentes en el conformero de partida del - sustrato carbonílico que se pueden agrupar en dos clases :

a) Interacciones que se presentan tanto en el estado inicial como en el estado final.

b) Interacciones debidas al eclipsamiento del oxígeno carbonílico.

- Interacciones de nueva formación que podemos clasificar en - dos grupos :

c) Interacciones estéricas debidas a la aproximación de la entidad nucleófila atacante.

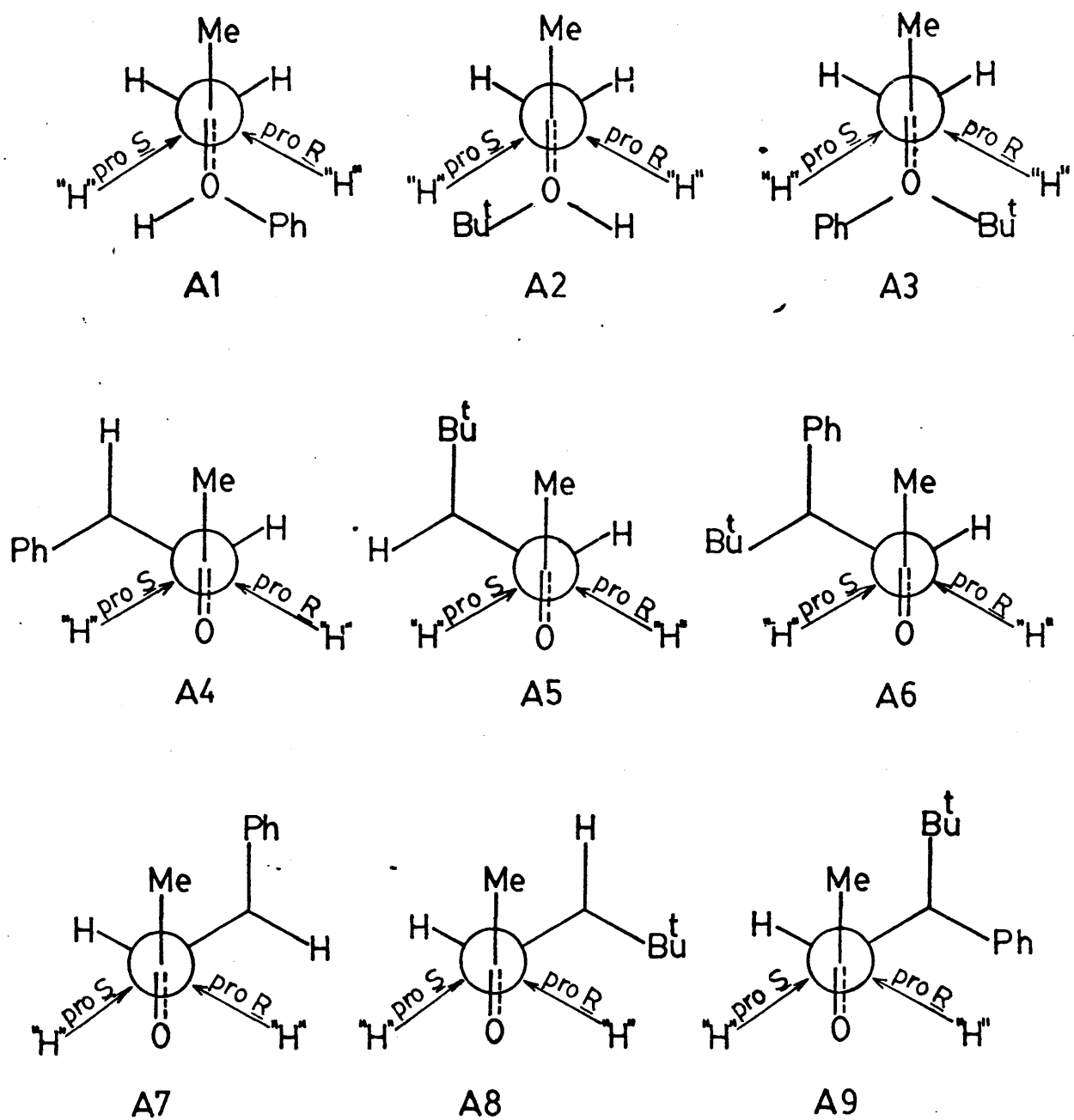


Figura 22. -  $ET^\ddagger$  para la reducción de 4S-4-fenil-5,5-dimetil-2-hexanona.

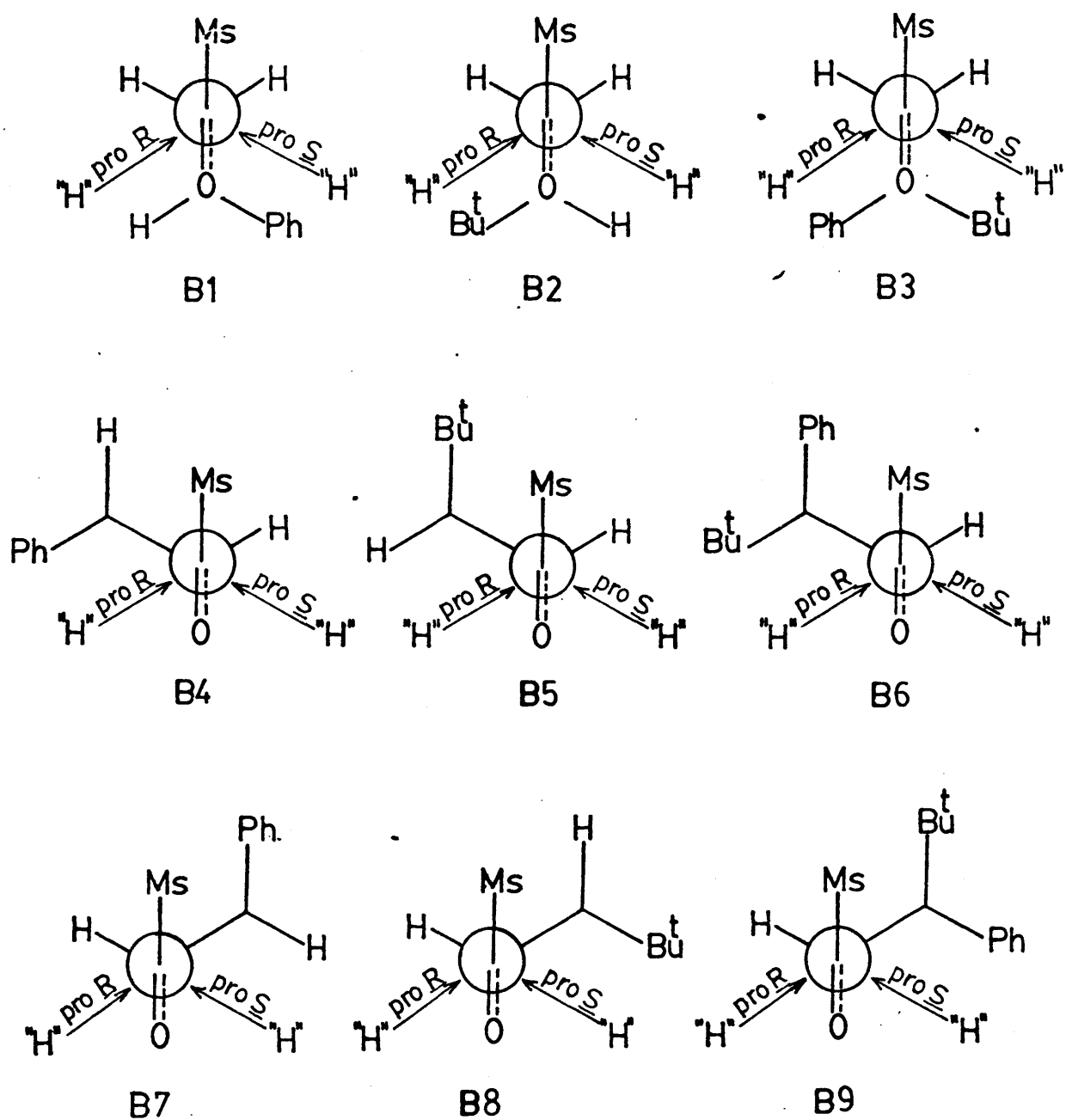


Figura 23. -  $ET^\ddagger$  para la reducción de 3 $\underline{S}$ -3-fenil-1-mesitil-4,4-dimetil-1-pentanona.

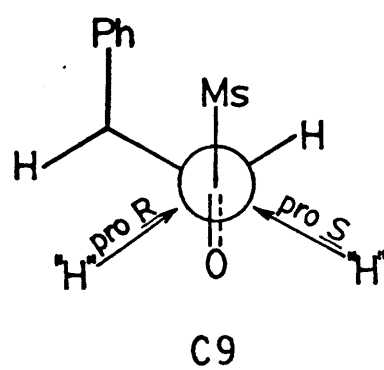
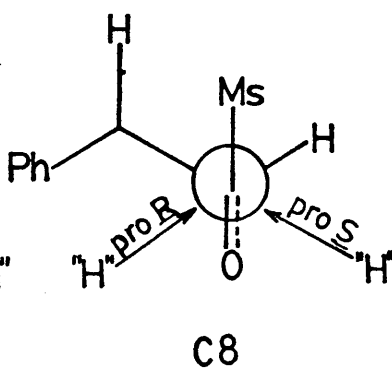
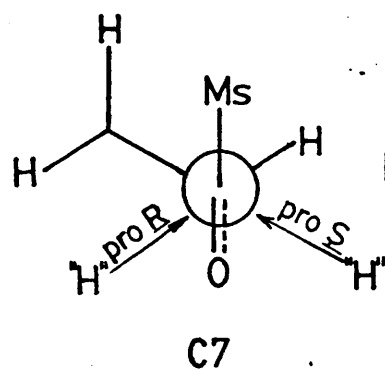
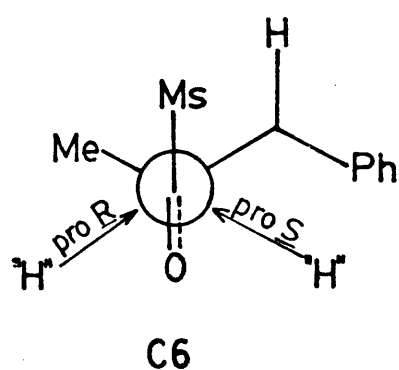
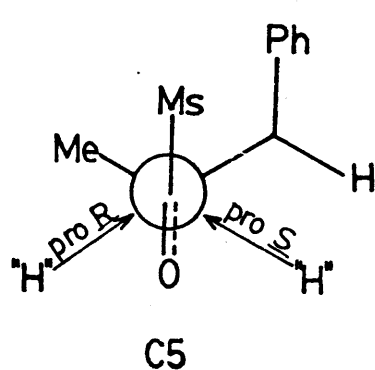
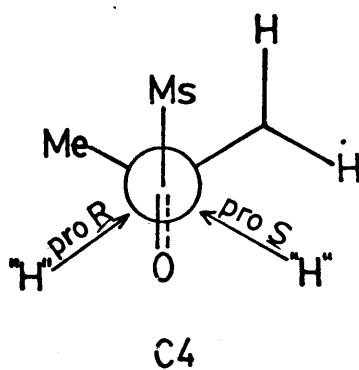
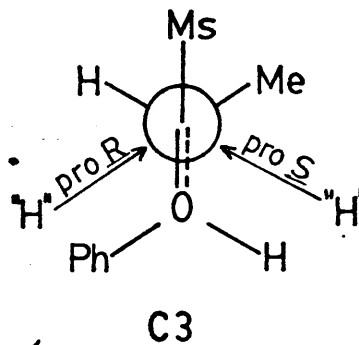
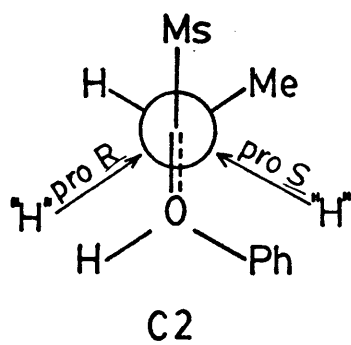
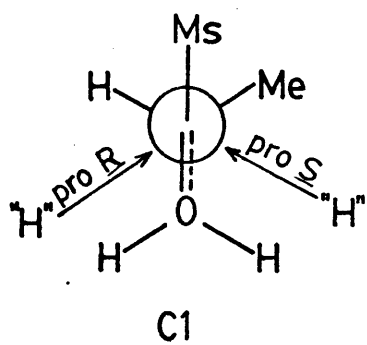


Figura 24. -  $ET^{\neq}$  para la reducción de 2S-3-fenil-1-mesitol-2-metil-1-propanona.

d) Interacciones debidas a la modificación de la posición y naturaleza del oxígeno carbonílico.

a) Estas interacciones, cuando son debidas a repulsiones estéricas entre agrupamientos soportados por un C que no modifica su estado de hibridación del estado inicial al estado final no varían a lo largo de la reacción y se pueden considerar en el  $ET^\ddagger$  con el mismo valor que tienen en el estado inicial. Estas interacciones son del tipo  $(X-Y)_{1,3p}$  o en todo caso  $(X-Y)_{1,2s}$  que como se explica en el apartado 2.1.1. del capítulo segundo de esta memoria, se pueden reducir a interacciones 1,3-paralelas.

Las interacciones de este tipo presentes en los compuestos objeto de nuestro estudio, así como su valor en  $\text{kJ mol}^{-1}$  se encuentran recogidos en la tabla 2.

Tabla 2

Interacciones 1,3-paralelas	Valor estimado ( $\text{kJ mol}^{-1}$ )
(Me-H)	$3.6 \pm 0.2$
(Ph-H)	$6.3 \pm 0.2$
(Me-Ph)	$\geq 16.7$
(Ph-Ph)	$\geq 22.0$
(Me-Bu <sup>t</sup> )	$\geq 31.4$
(Ph-Bu <sup>t</sup> )	$\geq 36.1$

El valor en el  $ET^\ddagger$  de las interacciones, que se presentan en el estado inicial y en el estado final pero que son debidas a repulsiones estéricas entre agrupamientos soportados por un C cuya hibridación varía a lo largo de la reacción, se pueden estimar a través de la relación lineal /9/

$$V_{ET} = V_{EI} + z (V_{EF} - V_{EI}) \quad /9/$$

introducida en trabajos anteriores (26) (27) en donde "z" guarda relación con el grado de progreso de la reacción. Para un  $ET^\ddagger$  tipo trigonal  $z=0.1$  y para un  $ET^\ddagger$  tipo tetraédrico  $z=0.9$ .

Este es el caso de las interacciones que presenta el grupo mesitilo con el resto de la molécula. Debido al método empleado para evaluarlas (apartado 2.1.1.2 del capítulo segundo) estas interacciones son distintas en cada conformero, tanto en el estado inicial como en el estado final. Las interacciones diferenciales debidas a la existencia de un grupo mesitilo con respecto a un grupo fenilo en los estados finales se encuentran recogidas en la tablas 5, 7 y 9 del capítulo segundo. En el estado inicial se han evaluado para cada conformero de partida de forma totalmente análoga a la descrita para los estados finales. Los valores resultantes de la aplicación de la ecuación /9/ se encuentran reflejados en las tablas 7, 8, 10, 11, 13 y 14 del presente capítulo.

b) Las interacciones debidas al eclipsamiento del oxígeno carbonílico, denominadas también 1,2-eclipsadas, se han contabilizado en el  $ET^\ddagger$  respectivo, considerando su valor en el estado inicial multiplicado por un factor de corrección, w, que guarda relación con el grado de avance de la reacción y tiene en cuenta la diferencia geométrica entre el estado ini-

cial y el  $ET^\ddagger$ . Dicho factor se ha tomado como próximo a uno ( $w=0.90$ ), para los  $ET^\ddagger$  de tipo trigonal, dada la situación de los mismos sobre la coordenada de reacción; sin embargo, para un  $ET^\ddagger$  tetraédrico, dichas interacciones tienen menos importancia, al haberse modificado sustancialmente el enlace C=O inicial y estar más próxima su geometría a la del estado final, por lo que el correspondiente factor de corrección,  $w$ , se ha tomado más próximo a cero ( $w=0.10$ ).

Los valores de estas interacciones (26)(27)(28) estimadas por aplicación de la ecuación de Hill (29) utilizando para el cálculo los parámetros medidos en modelos moleculares del tipo Dreiding, se recogen en la tabla 3.

Tabla 3

Interacciones 1, 2-eclipsadas	Valor estimado ( $\text{kJ mol}^{-1}$ )
(=O-CHH)	0.00
(=O-CHPh)	1.90
(=O-H)	3.30
(=O-CHBu <sup>t</sup> )	5.70
(=O-CBu <sup>t</sup> Ph)	6.10

c) La aproximación del hidruro atacante "H", de acuerdo con el mecanismo aceptado por Pérez-Ossorio y col. para este tipo de reduccio-

nes, presentará unos requisitos estéricos mayores para el  $ET^{\ddagger}$  tipo trigonal que para el de tipo tetraédrico. Dado el sincronismo aceptado para la transferencia del hidruro y la coordinación del aluminio, para una coordinación poco desarrollada  $-ET^{\ddagger}$  trigonal- parece lógico que el volumen estérico efectivo de la especie hidruro atacante sea bastante grande, el enlace H-Al conserva, practicamente, la misma entidad que el tetrahidruroaluminato reactivo.

Por el contrario, en el  $ET^{\ddagger}$  tetraédrico debido al alto grado de coordinación del átomo metálico con el oxígeno carbonílico, el enlace H-Al es mucho más lábil por lo que el volumen estérico efectivo de la especie - nucleófila atacante será sólo ligeramente mayor que el correspondiente al átomo de hidrógeno.

En la tabla 4 se recogen los valores mínimos estimados para las interacciones  $(\text{"H"}-\text{R})_{1,3\text{-paralelas}}$  presentes en los  $ET^{\ddagger}$  considerados, así como los valores de interacciones análogas debidas al H, en el estado final como términos de comparación.

Tabla 4. - Valores mínimos estimados ( $\text{kJ mol}^{-1}$ ) para las interacciones del hidruro atacante

Interacción 1, 3-paralela	$ET^{\ddagger}$		EF
	tipo trigonal	tipo tetraédrico	
$(\text{"H"}-\text{H})$	> 2.5	> 0.4	0.0
$(\text{"H"}-\text{Ph})$	> 23.4	> 7.1	6.3
$(\text{"H"}-\text{Bu}^{\dagger})$	> 29.5	> 16.5	> 14.9



d) Este tipo de interacciones tiene en cuenta la modificación del oxígeno coordinado respecto a los grupos flanqueantes en el estado final. En el  $ET^\ddagger$ , la aproximación del reactivo da lugar a una modificación de la posición del oxígeno carbonílico coordinado, "O", con el átomo metálico - hacia el lado contrario al de entrada de dicho reactivo, dando lugar a interacciones 1,3-paralelas que serán máximas en el estado final, dado que entonces la hibridación del carbono carbonílico será  $sp^3$ . Estas interacciones se computan en ambos tipos de  $ET^\ddagger$ , considerando los valores que tendrían en el estado final corregidos por un factor numérico  $z$ , que será complementario de  $w$  -factor con el que se modifican las interacciones debidas al eclipsamiento del oxígeno- ( $w+z = 1$ ), dada la relación inversa que existe - entre ambos tipos de interacciones.

El factor de corrección  $z$  estará más cerca de la unidad ( $z=0.90$ ) para un  $ET^\ddagger$  tipo tetraédrico, dado que la posición del oxígeno carbonílico se habrá modificado sustancialmente, y por tanto las interacciones debidas al mismo serán mucho más acusadas aquí que en el  $ET^\ddagger$  tipo trigonal ( $z = 0.10$ ).

En la tabla 5 se recogen los valores mínimos estimados para los contenidos energéticos de dichas interacciones en el estado final extraídos de trabajos anteriores (26)(27)(28).

### Etapas 3 :

Una vez establecidos todos los  $ET^\ddagger$  competitivos y analizada la magnitud de todas las interacciones que contribuyen a su inestabilidad relativa, la aplicación del Principio de Curtin-Hammett generalizado -ecuación / 2/ - permite obtener el valor de la inducción asimétrica por uno y otro  $ET^\ddagger$

alternativos. Esta tercera etapa del método se desarrolla en los epígrafes siguientes para cada caso estudiado.

Tabla 5

Interacción 1, 3-paralela	Valor mínimo estimado (kJ mol <sup>-1</sup> )
("O"-H)	≥ 6.3
("O"-Ph)	≥ 26.8
("O"-Bu <sup>t</sup> )	≥ 31.8

3.1. - La predicción de la estereoselectividad en la reducción de (+)-4-fenil-5, 5-dimetil-2-hexanona.

Los estados de transición competitivos en la reducción de 4-fenil-5, 5-dimetil-2-hexanona con tetrahidruroaluminato de litio en éter dietílico a 30°C son los que se encuentran representados en la figura 22; el cómputo de las interacciones estéricas diferenciales presentes en dichos conformeros quedan reflejados en la tabla 6.

Las energías libres de los  $ET^\ddagger$  significativos así como sus funciones exponenciales a 30°C se han recogido en las tablas 7 y 8 para los modelos trigonal y tetraédrico respectivamente.

Sustituyendo los valores de las correspondientes funciones exponenciales en la ecuación del Principio de Curtin-Hammett generalizado -/2/- se llega al siguiente resultado para un modelo trigonal :

$$\frac{N_{\underline{SS}}}{N_{\underline{RS}}} = \frac{\sum e^{-G_1^{\underline{SS}}/RT}}{\sum e^{-G_1^{\underline{RS}}/RT}} = 20.0/10.8 = 1.85$$

El método predice un predominio del diastereómero (RR, SS) sobre el (RS, SR) :

$$\%SS = (20.0/30.8) 100 = 65 \%$$

Para un modelo tetraédrico :

$$\frac{N_{\underline{SS}}}{N_{\underline{RS}}} = \frac{\sum e^{-G_1^{\underline{SS}}/RT}}{\sum e^{-G_1^{\underline{RS}}/RT}} = 292.1/161.9 = 1.81$$

El método predice un predominio del diastereómero (RR, SS) sobre el (RS, SR) :

$$\%SS = (292.1/454.0) 100 = 64 \%$$

Tabla 6

P R O C E S O	Interacciones preexistentes en el estado inicial que se conservan total o parcialmente en el ET <sup>7</sup>		Interacciones de nueva formación	
	De eclipsamiento del O carbonflico	1, 3-paralelas	De aproximación 1, 3-paralelas	De modificación del 1, 3-paralelas
w				
A1-pro S	(=O-CHPh)	(Me-H)	("H"-H)	("O"-Ph)
A1-pro R	(=O-CHPh)	(Me-H)	("H"-Ph)	("O"-H)
A2-pro S	(=O-CHBu <sup>t</sup> )		("H"-Bu <sup>t</sup> )	2("O"-H)
A2-pro R	(=O-CHBu <sup>t</sup> )		2("H"-H)	("O"-Bu <sup>t</sup> )
A3-pro S	(=O-CPhBu <sup>t</sup> )		("H"-Ph), ("H"-H)	("O"-Bu <sup>t</sup> )
A3-pro R	(=O-CPhBu <sup>t</sup> )		("H"-Bu <sup>t</sup> )	("O"-Ph), ("O"-H)
A4-pro S	(=O-H)	2(Me-H)	("H"-Ph)	("O"-Ph)
A4-pro R	(=O-H)	2(Me-H)		
A5-pro S	(=O-H)	(Me-Bu <sup>t</sup> )	2("H"-H)	2("O"-H)
A5-pro R	(=O-H)	(Me-Bu <sup>t</sup> )		
A6-pro S	(=O-H)	(Me-Ph), (Me-H)	("H"-Bu <sup>t</sup> )	("O"-Bu <sup>t</sup> )
A6-pro R	(=O-H)	(Me-Ph), (Me-H)		
A7-pro S	(=O-H)	(Me-Ph), (Me-H)		
A7-pro R	(=O-H)	(Me-Ph), (Me-H)	("H"-H)	("O"-H)
A8-pro S	(=O-H)	2(Me-H)		
A8-pro R	(=O-H)	2(Me-H)	("H"-Bu <sup>t</sup> )	("O"-Bu <sup>t</sup> )
A9-pro S	(=O-H)	(Me-Bu <sup>t</sup> )		
A9-pro R	(=O-H)	(Me-Bu <sup>t</sup> )	("H"-Ph), ("H"-H)	("O"-Ph), ("O"-H)
z				

Tabla 7. Energías libres de los ET<sup>‡</sup> "tipo trigonal" significativos correspondientes a la reacción de

Me-CO-CH<sub>2</sub>-CUPhBu<sup>t</sup> con LiAlH<sub>4</sub> y funciones exponenciales a 30°C.

Confórmero	Procesos conducentes a <u>SS</u>		Procesos conducentes a <u>RS</u>	
	$G_i^{SS}(\text{kJ/mol})$	$e^{-G_i^{SS}/RT}$	$G_i^{RS}(\text{kJ/mol})$	$e^{-G_i^{RS}/RT}$
AI	10.5	15.1 10 <sup>-3</sup>		
AII			13.3	4.9 10 <sup>-3</sup>
AIV			12.8	5.9 10 <sup>-3</sup>
AVIII	13.3	4.9 10 <sup>-3</sup>		

Tabla 8. Energías libres de los ET<sup>‡</sup> "tipo tetraédrico" significativos correspondientes a la reacción de Me-CO-CH<sub>2</sub>-CHPhBu<sup>t</sup> con LiAlH<sub>4</sub> y funciones exponenciales a 30°C.

Confórmero	Procesos conducentes a <u>SS</u>		Procesos conducentes a <u>RS</u>	
	$G_i^{SS}$ (kJ/mol)	$e^{-G_i^{SS}/RT}$	$G_i^{RS}$ (kJ/mol)	$e^{-G_i^{RS}/RT}$
AI	28.3	$1.2 \cdot 10^{-5}$	16.6	$133.0 \cdot 10^{-5}$
AII	28.4	$1.2 \cdot 10^{-5}$		
AIV	14.6	$287.0 \cdot 10^{-5}$		
AVII	26.3	$2.7 \cdot 10^{-5}$	21.0	$22.2 \cdot 10^{-5}$
AVIII			24.0	$6.7 \cdot 10^{-5}$

El resultado experimental es de un  $57.7 \pm 0.5 \%$  en el isómero (RR, SS), coincidente con los resultados calculados empleando tanto el modelo trigonal como el tetraédrico.

### 3.2. - La predicción de la estereoselectividad en la reducción de ( $\pm$ )-3-fenil-1-mesitil-4, 4-dimetil-1-pentanona.

Los  $ET^\ddagger$  competitivos en la reducción de 3-fenil-1-mesitil-4, 4-dimetil-1-pentanona con tetrahidruroaluminato de litio en éter dietílico a  $30^\circ\text{C}$  son los que se encuentran representados en la figura 23; el cómputo de las interacciones estéricas diferenciales presentes en dichos conformeros se ha descrito en la tabla 9.

Las energías libres de los  $ET^\ddagger$  significativos así como sus funciones exponenciales a  $30^\circ\text{C}$  se han recogido en las tablas 10 y 11 para los modelos trigonal y tetraédrico respectivamente.

Sustituyendo los valores de las correspondientes funciones exponenciales en la ecuación del Principio de Curtin-Hammett generalizado -/ 2/ - se llega al siguiente resultado para un modelo trigonal :

$$N_{\underline{RS}}/N_{\underline{SS}} = \sum e^{-G_I^{\underline{RS}}/RT} / \sum e^{-G_I^{\underline{SS}}/RT} = 118.4/38.8 = 3.05$$

El método predice un predominio del diastereómero (RS, SR) sobre el (RR, SS) :

$$\% \underline{RS} = (118.4/157.2) 100 = 75 \%$$

Tabla 9

P R O C E S O	Interacciones preexistentes en el estado inicial, que se conservan total o parcialmente en el ET <sup>7</sup>		Interacciones de nueva formación	
	De eclipsamiento del O carbonílico	1, 3-paralelas	De aproximación 1, 3-paralelas	De modificación del 1, 3-paralelas
w				
B1-pro S	(=O-CHPh)	(Me-H)	("H"-Ph)	("O"-H)
B1-pro R	(=O-CHPh)	(Me-H)	("H"-H)	("O"-Ph)
B2-pro S	(=O-CHBu <sup>t</sup> )		2("H"-H)	("O"-Bu <sup>t</sup> )
B2-pro R	(=O-CHBu <sup>t</sup> )		("H"-Bu <sup>t</sup> )	2("O"-H)
B3-pro S	(=O-CPhBu <sup>t</sup> )		("H"-Bu <sup>t</sup> )	("O"-Ph), ("O"-H)
B3-pro R	(=O-CPhBu <sup>t</sup> )		("H"-Ph), ("H"-H)	("O"-Bu <sup>t</sup> )
B4-pro S	(=O-H)	(Me-H), (Ms-H)		
B4-pro R	(=O-H)	(Me-H), (Ms-H)	("H"-Ph)	("O"-Ph)
B5-pro S	(=O-H)	(Ms-Bu <sup>t</sup> )		
B5-pro R	(=O-H)	(Ms-Bu <sup>t</sup> )	2("H"-H)	2("O"-H)
B6-pro S	(=O-H)	(Ms-H), (Ms-Ph)		
B6-pro R	(=O-H)	(Ms-H), (Ms-Ph)	("H"-Bu <sup>t</sup> )	("O"-Bu <sup>t</sup> )
B7-pro S	(=O-H)	(Me-H), (Ms-Ph)		
B7-pro R	(=O-H)	(Me-H), (Ms-Ph)	("H"-H)	("O"-H)
B8-pro S	(=O-H)	2(Ms-H)		
B8-pro R	(=O-H)	2(Ms-H)	("H"-Bu <sup>t</sup> )	("O"-Bu <sup>t</sup> )
B9-pro S	(=O-H)	(Ms-Bu <sup>t</sup> )		
B9-pro R	(=O-H)	(Ms-Bu <sup>t</sup> )	("H"-Ph), ("H"-H)	("O"-Ph), ("O"-H)
z				



Tabla 10 . Energías libres de los ET<sup>‡</sup> "tipo trigonal" significativos correspondientes a la reacción de  
Ms-CO-CH<sub>2</sub>-CHPhBu<sup>†</sup> con LiAlH<sub>4</sub> y funciones exponenciales a 30°C.

Confórmero	Procesos conducentes a <u>SS</u>				Procesos conducentes a <u>RS</u>			
	$(G_i)_{Ph}^{SS}$	$(\Delta G_i)_{Ms-Ph}^{SS}$	$G_i^{SS}$	$-G_i^{SS}/RT$	$(G_i)_{Ph}^{RS}$	$(\Delta G_i)_{Ms-Ph}^{RS}$	$G_i^{RS}$	$-G_i^{RS}/RT$
BI					10.5	0.6	11.1	118.4 10 <sup>-4</sup>
BII	13.3	0.6	13.9	38.3 10 <sup>-4</sup>				
BIV	15.6	9.1	24.7	0.5 10 <sup>-4</sup>				

Tabla 11. Energías libres de los ET<sup>†</sup> "tipo tetraédrico" significativos correspondientes a la reacción de  
 Ms-CO-CH<sub>2</sub>-CHPhBu<sup>t</sup> con LiAlH<sub>4</sub> y funciones exponenciales a 30°C.

Confórmero	Procesos conducentes a $\underline{SS}$					Procesos conducentes a $\underline{RS}$				
	$(G_i)_{Ph}$	$(\Delta G_i)_{Ms-Ph}$	$\frac{SS}{G_i}$	$\frac{SS}{e^{-G_i}}$	$\frac{SS}{RT}$	$(G_i)_{Ph}$	$(\Delta G_i)_{Ms-Ph}$	$\frac{RS}{G_i}$	$\frac{RS}{e^{-G_i}}$	$\frac{RS}{RT}$
BI	16.6	5.2	21.8	16.6	10 <sup>-5</sup>	28.3	5.2	33.5	0.2	10 <sup>-5</sup>
BII	30.0	5.2	35.2	0.1	10 <sup>-5</sup>	28.4	5.2	33.6	0.1	10 <sup>-5</sup>
BIV						17.3	14.3	31.6	0.6	10 <sup>-5</sup>

Para un modelo tetraédrico :

$$N_{\underline{RS}}/N_{\underline{SS}} = \sum e^{-G_1^{\underline{RS}}/RT} / \sum e^{-G_1^{\underline{SS}}/RT} = 0.6/16.7 = 0.04$$

El método predice un predominio del diastereómero (RR, SS) sobre el (RS, SR) :

$$\% \underline{RS} = (0.6/17.3) 100 = 3 \%$$

El resultado experimental es de un  $53.6 \pm 0.5 \%$  en el isómero (RS, SR), coincidente con el resultado calculado por un modelo trigonal.

### 3.3. - La predicción de la estereoselectividad en la reducción de ( $\pm$ )-3-fenil-1-mesitil-2-metil-1-propanona.

Los ET<sup>‡</sup> competitivos en la reducción de 3-fenil-1-mesitil-2-metil-1-propanona con tetrahidruroaluminato de litio en éter dietílico a 30°C son los que se encuentran representados en la figura 24; el cómputo de las interacciones estéricas diferenciales presentes en dichos conformeros se ha descrito en la tabla 12

Las energías libres de los ET<sup>‡</sup> significativos así como sus funciones exponenciales a 30°C se han recogido en las tablas 13 y 14 para los modelos trigonal y tetraédrico respectivamente.

Sustituyendo los valores de las correspondientes funciones exponenciales en la ecuación del Principio de Curtin-Hammett generalizado -/2/- se llega al siguiente resultado para un modelo trigonal :

Tabla 12

P R O C E S O	Interacciones preexistentes en el estado inicial, que se conservan total o parcialmente en el ET/			
	De eclipsamiento del O carbonílico	1, 3-paralelas	Interacciones de nueva formación	
			De aproximación 1, 3-paralelas	De modificación del O 1, 3-paralelas
			Z	
W				
C1-pro S	(=O-CHH)	(Ph-H), (Ms-H)	2("H"-H)	("O"-H)
C1-pro R	(=O-CHH)	(Ph-H), (Ms-H)	("H"-H)	2("O"-H)
C2-pro S	(=O-CHPh)	(Ph-H), (Ms-H)	( <sup>1</sup> "H"-H), ( <sup>1</sup> "H"-Ph)	( <sup>1</sup> "O"-H)
C2-pro R	(=O-CHPh)	(Ph-H), (Ms-H)	( <sup>1</sup> "H"-H)	( <sup>1</sup> "O"-H), ( <sup>1</sup> "O"-Ph)
C3-pro S	(=O-CHPh)	(Ms-H)	2( <sup>1</sup> "H"-H)	( <sup>1</sup> "O"-Ph)
C3-pro R	(=O-CHPh)	(Ms-H)	( <sup>1</sup> "H"-Ph)	2( <sup>1</sup> "O"-H)
C4-pro S	(=O-H)	(Ph-H), 2(Ms-H)	( <sup>1</sup> "H"-H)	( <sup>1</sup> "O"-H)
C4-pro R	(=O-H)	(Ph-H), 2(Ms-H)	( <sup>1</sup> "H"-H)	( <sup>1</sup> "O"-H)
C5-pro S	(=O-H)	(Ph-H), (Ms-H), (Ms-Ph)	( <sup>1</sup> "H"-H)	( <sup>1</sup> "O"-H)
C5-pro R	(=O-H)	(Ph-H), (Ms-H), (Ms-Ph)	( <sup>1</sup> "H"-H)	( <sup>1</sup> "O"-H)
C6-pro S	(=O-H)	2(Ms-H)	( <sup>1</sup> "H"-Ph)	( <sup>1</sup> "O"-H)
C6-pro R	(=O-H)	2(Ms-H)	( <sup>1</sup> "H"-H)	( <sup>1</sup> "O"-Ph)
C7-pro S	(=O-CHH)	(Ph-H), (Ms-H)	( <sup>1</sup> "H"-H)	2( <sup>1</sup> "O"-H)
C7-pro R	(=O-CHH)	(Ph-H), (Ms-H)	2( <sup>1</sup> "H"-H)	( <sup>1</sup> "O"-H)
C8-pro S	(=O-CHH)	(Ph-H), (Ms-H)	( <sup>1</sup> "H"-H)	( <sup>1</sup> "O"-H), ( <sup>1</sup> "O"-Ph)
C8-pro R	(=O-CHH)	(Ph-H), (Ms-H)	( <sup>1</sup> "H"-H), ( <sup>1</sup> "H"-Ph)	( <sup>1</sup> "O"-H)
C9-pro S	(=O-CHH)	(Ph-Ms)	( <sup>1</sup> "H"-H)	2( <sup>1</sup> "O"-H)
C9-pro R	(=O-CHH)	(Ph-Ms)	2( <sup>1</sup> "H"-H)	( <sup>1</sup> "O"-H)

Tabla 13 . Energías libres de los ET<sup>†</sup> "tipo trigonal" significativos correspondientes a la reacción de

Ms-CO-CHMe-CH<sub>2</sub>Ph con LiAlH<sub>4</sub> y funciones exponenciales a 30°C.

Confórmero	Procesos conducentes a <u>SS</u>				Procesos conducentes a <u>RS</u>			
	$(G_i)_{Ph}^{SS}$	$(\Delta G_i)_{Ms-Ph}^{SS}$	$G_i^{SS}$	$e^{-G_i^{SS}/RT}$	$(G_i)_{Ph}^{RS}$	$(\Delta G_i)_{Ms-Ph}^{RS}$	$G_i^{RS}$	$e^{-G_i^{RS}/RT}$
CI	18.2	7.5	25.7	34.3 10 <sup>-4</sup>	16.3	7.9	24.2	62.5 10 <sup>-4</sup>
CII					20.4	7.9	28.3	11.9 10 <sup>-4</sup>
CIII	16.0	7.5	23.5	82.7 10 <sup>-4</sup>				
CVII	16.3	9.6	25.9	31.5 10 <sup>-4</sup>	18.2	9.2	27.4	17.4 10 <sup>-4</sup>

Tabla 14 . Energías libres de los ET<sup>†</sup> "tipo tetraédrico" significativos correspondientes a la reacción de  
 Ms-CO-CHMe-CH<sub>2</sub>Ph cob LiAlH<sub>4</sub> y funciones exponenciales a 30°C.

Confórmero	Procesos conducentes a <u>SS</u>				Procesos conducentes a <u>RS</u>			
	$(G_i)_{Ph}^{SS}$	$(\Delta G_i)_{Ms-Ph}^{SS}$	$\frac{SS}{G_i}$	$\frac{SS}{e^{-G_i}} / RT$	$(G_i)_{Ph}^{RS}$	$(\Delta G_i)_{Ms-Ph}^{RS}$	$\frac{RS}{G_i}$	$\frac{RS}{e^{-G_i}} / RT$
CI	19.1	8.8	27.9	$15.4 \cdot 10^{-6}$	24.4	11.8	36.2	$0.6 \cdot 10^{-6}$
CII	26.0	8.8	34.8	$1.0 \cdot 10^{-6}$				
CIII	31.5	11.8	43.3	$0.1 \cdot 10^{-6}$	25.2	11.8	37.0	$0.5 \cdot 10^{-6}$
CVII	24.4	11.8	36.2	$0.6 \cdot 10^{-6}$	19.1	8.8	27.9	$15.4 \cdot 10^{-6}$

$$N_{\underline{SS}}/N_{\underline{RS}} = \sum e^{-G_i^{\underline{SS}}/RT} / \sum e^{-G_i^{\underline{RS}}/RT} = 158.5/91.8 = 1.72$$

El método predice un predominio del diastereómero (RR, SS) sobre el (RS, SR) :

$$\% \underline{SS} = (158.5 / 250.3) 100 = 63 \%$$

Para un modelo tetraédrico :

$$N_{\underline{SS}}/N_{\underline{RS}} = \sum e^{-G_i^{\underline{SS}}/RT} / \sum e^{-G_i^{\underline{RS}}/RT} = 17.1/16.5 = 1.03$$

El método predice un ligero predominio del diastereómero (RR, SS) sobre el (RS, SR) :

$$\% \underline{SS} = (17.1/33.6) 100 = 51 \%$$

El resultado experimental es de un  $63 \pm 2 \%$  en el isómero (RR, SS) coincidente con el resultado calculado por un modelo trigonal.

#### 4. - VALOR PREDICTIVO DEL METODO DE PEREZ-OSSORIO .

Con objeto de comprobar la validez predictiva del método de Pérez-Ossorio hemos abordado su aplicación a tres series de cetonas :

serie 1     $R-CO-CHMePh$

serie 2     $Ar-CO-CHMeR$

serie 3     $R-CO-CH_2-CHPhBu^t$

Tomando en consideración los datos de caracter cinético y estereoquímico aparecidos en los últimos años (apartado 2) parece que en la reducción de cetonas con hidruros metálicos la posición del  $ET^\ddagger$  sobre la coordenada de reacción depende unicamente de la naturaleza del agente reductor y es independiente de la estructura del sustrato carbonílico. En el caso del tetrahidruroaluminato de litio la posición del  $ET^\ddagger$  sobre la coordenada de reacción se ha establecido que se encuentra antes del punto medio; para este agente reductor por tanto es de esperar que se ajusten los datos experimentales a los calculados por el método de Pérez-Ossorio según una aproximación de "tipo trigonal".

La observación de los resultados experimentales y los datos calculados para los sustratos de las series 1, 2 y 3 -tablas 15, 16 y 17- demuestra que la aproximación trigonal es válida para las entradas 1 a 4 de la tabla 15, 1 a 3 de la tabla 16 y 1, 2 y 4 de la tabla 17, para el resto de las cetonas ensayadas el resultado experimental concuerda con los resultados calculados para una aproximación "tipo tetraédrico".

La búsqueda de una posible correlación "estructura del compuesto carbonílico-premisa física del  $ET^\ddagger$ " parece resolverse en la siguiente re



gla : "Las dialquilcetonas se correlacionan bien por una hipótesis de  $ET^{\ddagger}$  de tipo trigonal". En alquil-arilcetonas la ambigüedad de criterios es evidente.

Salvo el caso recogido en la entrada 6 de la tabla 16 el ángulo de torsión entre el resto aromático y el grupo carbonilo parece dar la pauta - para distinguir entre arilcetonas coplanares -hipótesis de  $ET^{\ddagger}$  tetraédrico- y arilcetonas no coplanares -  $ET^{\ddagger}$  trigonal-.

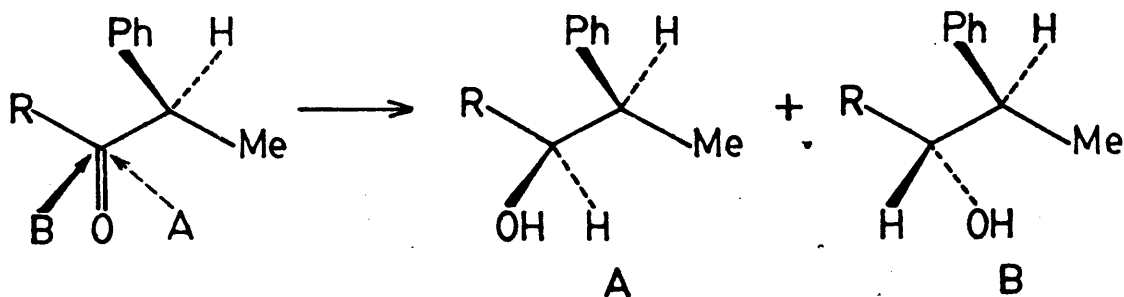
La excepción referida corresponde a una o-tolilcetona. Si se admite que la conformación reactiva es la que dispone al grupo  $C=O$  eclipsado con el H orto la excepción estructural no resulta ser tal al menos en su comportamiento reactivo.

No obstante, este criterio estructural -el ángulo de torsión- no soporta por si solo esta diferenciación teórica. Por otra parte, la implicación de un  $ET^{\ddagger}$  próximo a productos parece ahora definitivamente abandonada por la aparición de recientes criterios cinéticos mucho más seguros.

De todas estas consideraciones se desprende la necesidad de - buscar para el éxito predictivo del modelo tetraédrico de Pérez-Ossorio en las alquil-arilcetonas una explicación teórica y experimental, independiente del parámetro coordenada de reacción.

Una explicación teórica factible puede estar relacionada con la menor basicidad del oxígeno de las arilcetonas no coplanares (inhibición estérica de la resonancia) lo que causaría un menor poder de complejación - del átomo de oxígeno con el electrófilo -catión litio-. Ello determinaría un  $ET^{\ddagger}$  donde la aproximación geométrica es muy similar a los reactivos sin perturbar (geometría trigonal).

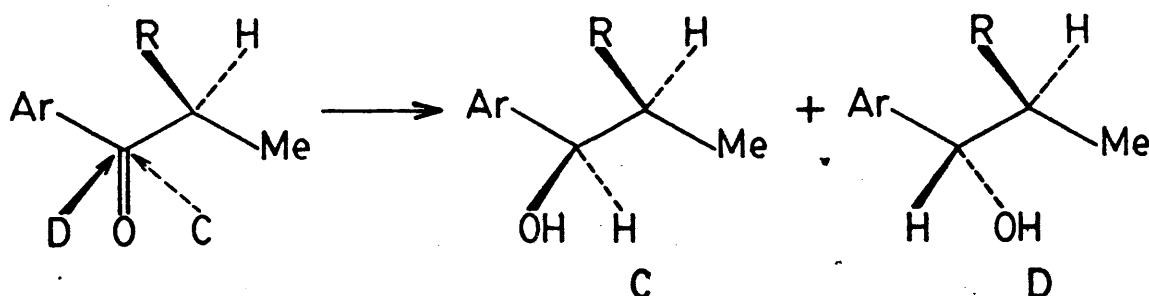
Tabla 15 . Estereoselectividad observada y calculada (%A)\* en la reducción de R-CO-CHMePh con LiAlH<sub>4</sub> en éter dietílico.



Entrada	R	% A calculado		% A experimental
		ET <sup>†</sup> trigonal	ET <sup>†</sup> tetraédrico	
1	Me	76	55	72 (7)
2	Et	78	52	76 (1)
3	Pr <sup>i</sup>	83	46	83 (7)
4	Bu <sup>t</sup>	90	45	98 (7)
5	Ph	60	79	80 (1)

\* % A = % carbinol obtenido vía A

Tabla 16. Estereoselectividad observada y calculada (% C)<sup>a</sup> en la reducción de Ar-CO-CHMeR con LiAlH<sub>4</sub> en éter dietílico.



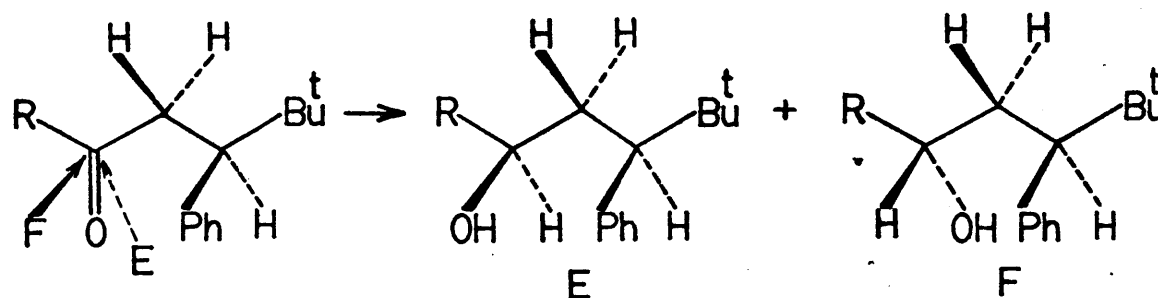
Entrada	Ar	R	% C calculado		% C experimental	$\theta^b$
			ET <sup>†</sup> trigonal	ET <sup>†</sup> tetraédrico		
1	Ph	Et	61	55	55 (25)	-
2	Ph	Pr <sup>i</sup>	76	60	86 (25)	-
3	Ph	Bu <sup>t</sup>	97	74	100 (25)	26°
4	Ph	Ph	60	79	80 (1)	-
5	Ph	CH <sub>2</sub> -Ph	67	49	47 (25)	0°
6	o-To	CH <sub>2</sub> -Ph	66	48	45 (28)	40°
7	m-To	CH <sub>2</sub> -Ph	67	49	47 (28)	0° <sup>c</sup>
8	p-To	CH <sub>2</sub> -Ph	67	49	47 (28)	0° <sup>c</sup>
9	Ms		63	51	63 -	58°

<sup>a</sup> - % C = % carbinol obtenido vía C

<sup>b</sup> -  $\theta$  = ángulo entre el plano del Ar y el C=O calculado según  $\epsilon / \epsilon_0 = \cos^2 \theta$  (58)

<sup>c</sup> - admitiendo que los sustituyentes en meta y para no varían el ángulo  $\theta$  (58).

Tabla 17 . Estereoselectividad observada y calculada (% F)<sup>a</sup> en la reducción de R-CO-CH<sub>2</sub>-CHPhBu<sup>t</sup> con LiAlH<sub>4</sub> en éter dietílico.



Entrada	R	% F calculado		% F experimental $\theta$ <sup>b</sup>		
		ET <sup>‡</sup> trigonal	ET <sup>‡</sup> tetraédrico			
1	Me	65	64	58	-	-
2	Bu <sup>t</sup>	98	2	85	(27)	-
3	Ph	87	59	56	(26)	119
4	Ms	75	4	54	-	609

<sup>a</sup> % F = % carbinol obtenido vía F

<sup>b</sup>  $\theta$  = ángulo entre el plano del Ar y el C=O calculado según  $\epsilon / \epsilon_0 = \cos^2 \theta$  (58)

Contrariamente para las arilcetonas coplanares una catálisis - electrófila eficaz podría conducir a un sustrato cinético en el que el compuesto carbonílico, complejoado, mantuviera una conformación diferente al estado inicial. Según esto, las interacciones debidas al oxígeno deberían - ser mayores que en el estado inicial (oxígeno sin coordinar) y, por otra - parte, el tetrahidruroaluminato actuaría como un ión libre con un requeri- miento estérico menor que cuando existe en forma de par iónico íntimo o en contacto.

Según esto, el cuadro de estimaciones energéticas contenidas - en los modelos tetraédrico y trigonal siguen siendo coherentes a la luz de esta interpretación y ello justificaría el éxito predictivo de la dualidad.

Desde un punto de vista experimental se está trabajando amplia- mente en el grupo de trabajo de Pérez-Ossorio sobre la elucidación meca- nística de la reducción de alquil-arilcetonas. En este sentido la determina- ción del parámetro  $\rho$  de Hammett y los efectos de catálisis electrófila sobre la estereoquímica son los efectos más elaborados. Por otra parte la con- sideración de una reacción de enolización competitiva, que ha sido sugerida por García Martínez (comunicación privada), es susceptible de comproba- ción experimental.

## BIBLIOGRAFIA

1. - H. C. Brown, O.H. Wheeler y K. Tchikawa. Tetrahedron, 1, 214 (1975)
2. - D.J. Cram y F.A. Abd Elhafez. J. Am. Chem. Soc., 74, 5828 (1952).
3. - D.J. Cram y K.R. Kopecky. J. Am. Chem. Soc., 81, 2748 (1959).
4. - J.W. Conforth, R.M. Conforth y K.K. Mathews. J. Chem. Soc., 112 (1959).
5. - G.J. Karabatsos y N. Hsi. J. Am. Chem. Soc., 87, 2864 (1965).
6. - G.J. Karabatsos. J. Am. Chem. Soc., 89, 1367 (1967).
7. - G.J. Karabatsos, C. Zioudrou y I. Moustakali. Tetrahedron Letters, 5289 (1972).
8. - C. Zioudrou, P. Chrysochou, G.J. Karabatsos, D. Herlem y R.N. Nipe. Tetrahedron Letters, 5293 (1972)
9. - C. Zioudrou, I. Moustakali, P. Chrysochou y G.J. Karabatsos. Tetrahedron, 44, 3181 (1978).
10. - M. Cherest, H. Felkin y N. Prudent. Tetrahedron Letters, 2201 (1968).
11. - M. Cherest y H. Felkin. Tetrahedron Letters, 2205 (1968).
12. - Nguyễn Trong Anh y O. Eisenstein. Nouveau Journal de Chimie, 1, 61 (1976).
13. - Nguyễn Trong Anh y O. Eisenstein. Tetrahedron Letters, 155 (1976).
14. - Nguyễn Trong Anh. Topics in Stereochemistry Vol. 13 Pag 146
15. - H.B. Bürgi, J.D. Dunitz, J.M. Lehn y G. Wipff. Tetrahedron, 30, 1563 (1974).
16. - W.G. Dauben, G.J. Fonken y D.S. Noyce. J. Am. Chem. Soc., 78, 2579 (1956).
17. - P. Scheler. J. Am. Chem. Soc., 89, 701 (1967).
18. - J. Laemmle, E.C. Ashby y P.V. Rolling. J. Org. Chem., 38, 2526 (1973).

- 19.- D. Varech y J. Jacques. Tetrahedron Letters, 4443 (1973).
- 20.- C. Agami, A. Kazakos y J. Levisalles. Tetrahedron Letters, 2035 (1975).
- 21.- F. Fernández González y R. Pérez-Ossorio. An. Quim., 68, 1411 (1972).
- 22.- W.N. Moulton, R.E. Van Atta y R.R. Rush. J. Org. Chem., 26, 290 (1961).
- 23.- H.C. Brown y K. Ichikawa. J. Am. Chem. Soc., 84, 373 (1962).
- 24.- F. Fernández González, R. Pérez-Ossorio y M.L. Quiroga. An. Quim., 70, 536 (1974).
- 25.- C. Alvarez Ibarra, F. Fernández González, A. García Martínez, R. Pérez-Ossorio y M.L. Quiroga. Tetrahedron Letters, 2715 (1973).
- 26.- C. Alvarez Ibarra, F. Fernández González y R. Pérez-Ossorio. An. Quim., 71, 412 (1975).
- 27.- C. Alvarez Ibarra, M.S. Arias Pérez y F. Fernández González. An. Quim., 75, 707 (1979).
- 28.- F. Fernández González, R. Pérez-Ossorio y M.L. Quiroga. An. Quim., 70, 917 (1974).
- 29.- T.L. Hill. J. Chem. Phys., 16, 399 (1948).
- 30.- S.W. Chaikin y W.G. Brown. J. Am. Chem. Soc., 71, 122 (1949).
- 31.- D.J. Raber y W.C. Guida. J. Org. Chem., 41, 690 (1976).
- 32.- D.J. Pasto y B. Lepeska. J. Am. Chem. Soc., 98, 1094 (1976).
- 33.- E.L. Eliel y Y. Senda. Tetrahedron, 26, 2411 (1970).
- 34.- P. Geneste, G. Lamaty, C. Moreau y J.P. Roque. Tetrahedron Letters, 5011 (1970).
- 35.- K.E. Wiegers y S.G. Smith. J. Am. Chem. Soc., 99, 1480 (1977).
- 36.- E.C. Ashby y J.R. Boone. J. Am. Chem. Soc., 98, 5524 (1976).

- 37.- E.C. Ashby, F.R. Dobbs y H.P. Hopkins. J. Am. Chem. Soc., 97, 3158 (1975).
- 38.- T. Matsuda y K. Koida. Bull. Chem. Soc. Japan, 16, 2259 (1973).
- 39.- J.L. Pierre y H. Handel. Tetrahedron Letters, 2317 (1974).
- 40.- H.C. Brown y K. Ichikawa. J. Am. Chem. Soc., 83, 4372 (1961).
- 41.- E.C. Ashby, J.R. Boone y J.P. Oliver. J. Am. Chem. Soc., 95, 5427 (1973).
- 42.- H. Handel y J.L. Pierre. Tetrahedron Letters, 2029 (1976).
- 43.- D.C. Wigfield y D.J. Pheps. Can. J. Chem., 50 (3), 388 (1972).
- 44.- D.C. Wigfield y D.J. Pheps. Chem. Commun., 1152 (1970).
- 45.- R.E. Davis, R.E. Kenson, C.L. Kibby y H.H. Lloyd. Chem. Commun., 593 (1965).
- 46.- a) D.C. Wigfield y F.W. Gowland. Tetrahedron Letters, 2205 (1979).  
b) Ibid., 2209 (1979).
- 47.- K. Bowdwn y M. Hardy. Tetrahedron, 22, 1169 (1966).
- 48.- P. Geneste, G. Lamaty y J.P. Roque. Tetrahedron Letters 5007. (1970).
- 49.- D.C. Wigfield. Tetrahedron, 35, 449 (1979).
- 50.- R.D. Burnett y D.N. Kirk. J. Chem. Soc. Perkin Trans II, 680 (1972).
- 51.- J.C. Richer. J. Org. Chem., 30, 324 (1965).
- 52.- J. Klein. Tetrahedron, 30, 3349 (1974).
- 53.- D.C. Wigfield y F.W. Gowland. J. Org. Chem. 1108 (1977).
- 54.- H.B. Burgi, J.M. Lehn y G. Wipff. J. Am. Chem. Soc., 96, 1956 (1974).
- 55.- Min-Hon Rei. J. Org. Chem., 44, 2760 (1979).
- 56.- B. Boyer, G. Lamaty, C. Moreau y P. Geneste. Can. J. Chem., 57, 2848 (1979).



57. - A. Loupy. Tetrahedron, 34, 2597 (1978).
58. - E.A. Braude y F. Sondheimer. J. Chem. Soc., 3724 (1955).
59. - A. Loupy, J. Seyden-Penne y B. Tchoubar. Tetrahedron Letters,  
1677 (1976).

## CAPITULO II

Asignación de configuraciones relativas (RR)(SS) y (RS)(SR)  
a los diastereómeros del 4-fenil-5, 5-dimetil-2-hexanol; 3-  
-fenil-1-mesitil-4, 4-dimetil-1-pentanol y 3-fenil-1-mesitil-  
-2-metil-1-propanol.

## 1. - INTRODUCCION .

La asignación de configuraciones relativas a los carbinos acíclicos diastereoméricos ( $2R, 4R$ )( $2S, 4S$ ) y ( $2R, 4S$ )( $2S, 4R$ )-4-fenil-5, 5-dimetil-2-hexanol, 1, ( $1R, 3R$ )( $1S, 3S$ ) y ( $1R, 3S$ )( $1S, 3R$ )-3-fenil-1-mesitil-4, 4-dimetil-1-pentanol, 2, y ( $1R, 2R$ )( $1S, 2S$ ) y ( $1R, 2S$ )( $1S, 2R$ )-3-fenil-1-mesitil-1-propanol, 3, se ha basado en el análisis de los parámetros espectroscópicos de resonancia magnética nuclear de protón,  $^1H$ -RMN, de los mismos -constantes de acoplamiento vecinal en los dos primeros casos y desplazamientos químicos inducidos en presencia de  $Eu(fod)_3$ , en el tercero-.

Debido a la escala de tiempos característica de la espectroscopía RMN (1), los parámetros espectroscópicos estudiados representan la media ponderada de las magnitudes de los mismos correspondientes a cada uno de los conformeros significativos en fase líquida, por lo que se hace necesario un análisis conformacional previo de dichos carbinos para estimar semicuantitativamente las poblaciones conformacionales significativas de los mismos. La metodología utilizada en este análisis conformacional está basada en el cómputo y evaluación de las interacciones inestabilizantes diferenciales de origen estérico existentes en los conformeros significativos de cada carbinol, y que ya ha sido utilizada anteriormente en estudios análogos (2)(3)(4)(5)(6).

La espectroscopía de  $^1H$ -RMN se revela como una de las técnicas más importantes para llevar a cabo la elucidación de las preferencias conformacionales tanto de estructura cíclicas (7)(8) como acíclicas, aunque en estas últimas la aplicación de la técnica es más compleja debido al mayor número de posibilidades conformacionales de los compuestos

acíclicos. Sin embargo, han sido publicados numerosos trabajos con este propósito, entre los que podemos citar explícitamente por estar más relacionados con el estudio que nos ocupa, el estudio de las preferencias rotacionales de compuestos diastereoméricos que presentan contiguos sus centros quirales y la asignación de configuraciones relativas en dichos sistemas (2)(3) y los que presentan dos carbonos asimétricos separados por un carbono aquiral (4)(5)(6).

El estudio conformacional de los diastereómeros (2R, 4R) y (2R, 4S) del carbinol 1, (1R, 3R) y (1R, 3S) del carbinol 2 está dentro de esta última aplicación de la técnica de  $^1\text{H}$ -RMN, mientras que el de los diastereómeros (1R, 2R) y (1R, 2S) del carbinol 3 corresponde a la aplicación de la espectroscopía de  $^1\text{H}$ -RMN citada en penúltimo lugar. En los tres casos estudiados el objetivo fundamental, además de la asignación de configuraciones relativas de las parejas de isómeros de cada carbinol, radica en la búsqueda de carbinoles acíclicos conformacionalmente homogéneos en fase líquida para confirmar los parámetros magnéticos protónicos propuestos anteriormente en dos casos similares (5)(6) a los aquí estudiados para utilizarlos como valores modelo en el análisis conformacional de compuestos acíclicos conformacionalmente heterogéneos estructuralmente análogos.

## 2. - ANALISIS CONFORMACIONAL.

### 2.1. - Descripción del método utilizado .

Hemos supuesto una aproximación geométrica de partida en la que se considera una alternancia casi ideal entre los enlaces (ángulos diedros entre tres enlaces consecutivos del orden de  $60 \pm 10^\circ$ ). Ello nos lleva a considerar nueve conformeros para cada uno de los diastereómeros (R, R) y (R, S) estudiados, debido a la existencia de dos centros quirales en todos los compuestos objeto de nuestro trabajo.

La estabilidad relativa de estos conformeros vendrá determinada, casi exclusivamente, por las interacciones de origen estérico existentes en los mismos. Considerando que la interacción 1,2-sesgada del grupo terciobutilo con cualquier átomo o grupo R, es equivalente a la interacción 1,3-paralela (Me-R) y que la interacción 1,2-sesgada del grupo metilo con cualquier átomo o grupo R, es equivalente a la interacción 1,3-paralela (H-R) -figura 1- el problema se centra en el cómputo y evaluación de las

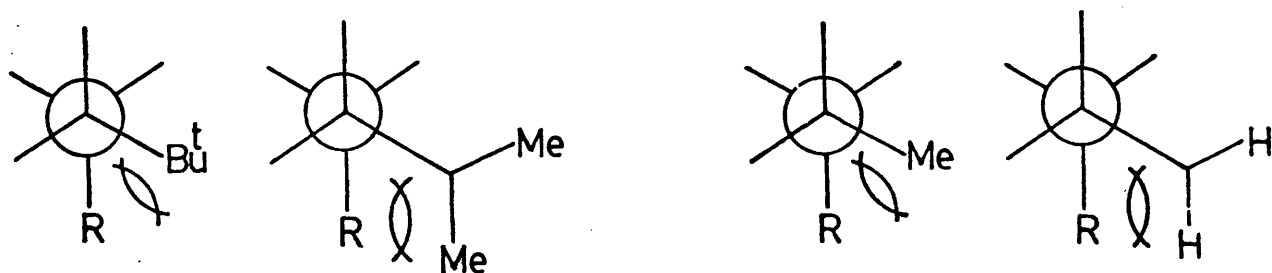


Figura 1

interacciones 1,3-paralelas existentes en cada conformero. Estas interac-

ciones según Dempster, Price y Sheppard (9) se refieren a las interacciones estéricas que se presentan entre átomos o grupos unidos a los carbonos 1 y 3 de un sistema propánico, situados al mismo lado del plano definido por C1-C2-C3 -figura 2- y que representamos por (V-Y)<sub>1,3-paralela</sub> y (W-Z)<sub>1,3-paralela</sub>.

#### 2.1.1. - Elección de los valores de las energías de interacción .

La evaluación de las diferentes interacciones estéricas presentes en cada conformero se ha llevado a cabo por comparación con datos bibliográficos existentes para un modelo razonablemente similar, ya que la aplicación de cualquiera de los métodos de cálculo "ab initio" propuestos en la bibliografía (10)(11), basados en el modelo teórico de Westheimer-Hendrickson-Wibery (12)(13)(14) cae fuera del alcance del presente estudio debido a la complejidad de los sistemas estudiados en esta memoria.

##### 2.1.1.1. - Valores de las interacciones 1,3-paralelas .

El modelo utilizado como término fundamental de comparación ha sido la conformación silla de los sistemas ciclohexánicos, ya que la distribución espacial de los enlaces correspondientes a tres carbonos consecutivos de los seis que integran el esqueleto cíclico de este sistema es idéntico a la de los sistemas propánicos en conformación perfectamente alternada -figuras 2 y 3-. Por esta razón, las interacciones estéricas 1,3-paralelas presentes en los sistemas propánicos se han considerado análogas a las interacciones 1,3-sin-axiales de los sistemas ciclohexánicos referibles.

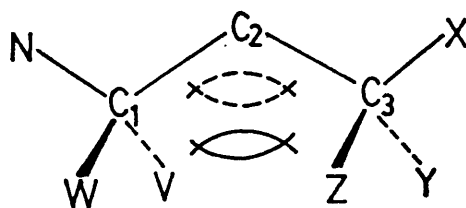


Figura 2

De este modo han sido estimadas las interacciones correspondientes a las entradas 1, 2, 3 y 5 de la tabla 1, cuyos valores energéticos se han justificado anteriormente en la bibliografía (4)(6) en casos similares a los aquí estudiados.

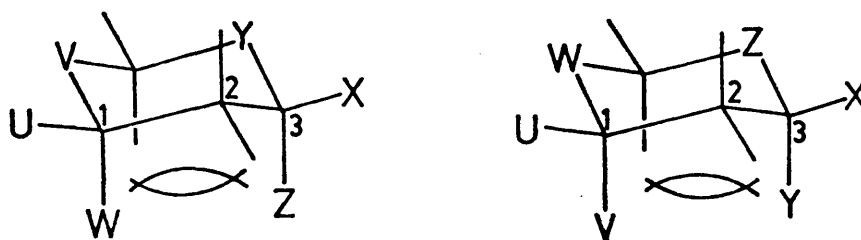


Figura 3

Las restantes interacciones recogidas en las entradas 4, 6, 7 y 8 de la tabla 1 se encuentran estimadas en la bibliografía (4)(6) mediante la expresión empírica /1/ (4).

$$(X-Y)_{1,3} \geq 1.7 [(X-H)_{1,3} + (Y-H)_{1,3}] \quad /1/$$

Tabla 1

Entrada	Interacción 1, 3-p	Valor energético (kJ/mol)	Referencia
1	(OH-H)	$1.3 \pm 0.2$	4
2	(H-Me)	$3.6 \pm 0.2$	4
3	(H-Ph)	$6.3 \pm 0.2$	4
4	(OH-Ph)	$\geq 13.0$	4
5	(H-Bu <sup>t</sup> )	$\geq 14.9$	6
6	(Me-Ph)	$\geq 16.7$	4
7	(Ph-Ph)	$\geq 22.0$	4
8	(OH-Bu <sup>t</sup> )	$\geq 27.5$	6
9	(Me-Bu <sup>t</sup> )	$\geq 31.4$	-
10	(Ph-Bu <sup>t</sup> )	$\geq 36.1$	-

Mediante la utilización de la expresión / 1/ y el valor del contenido energético de las interacciones estéricas (Me-H)<sub>1, 3-p</sub>, (Ph-H)<sub>1, 3-p</sub> y (Bu<sup>t</sup>-H)<sub>1, 3-p</sub> hemos estimado en la presente memoria un valor mínimo para el contenido energético de las interacciones estéricas (Me-Bu<sup>t</sup>)<sub>1, 3-p</sub> y (Ph-Bu<sup>t</sup>)<sub>1, 3-p</sub> :

$$(\text{Me-Bu}^t)_{1, 3\text{-paralela}} \geq 31.4 \text{ kJ mol}^{-1}$$

$$(\text{Ph-Bu}^t)_{1, 3\text{-paralela}} \geq 36.1 \text{ kJ mol}^{-1}$$



#### 2.1.1.2. - Estimación de la energía libre conformacional del grupo mesitilo .

Debido a que no existen antecedentes bibliográficos en que se describa la energía libre conformacional del grupo mesitilo, hemos utilizado una estimación semicuantitativa que si bien no permite obtener unos valores definidos para los contenidos energéticos de las interacciones estéricas del grupo mesitilo, si hace posible la estimación de un valor mínimo para la contribución energética de dicho grupo en cada uno de los conforméromos significativos en que aparece. Para llevar a cabo dicha estimación hemos seguido una metodología similar a la descrita anteriormente en la bibliografía para la estimación de la energía libre conformacional del grupo o-tolilo (15).

Para desarrollar dicho método es necesario definir previamente la magnitud "energía libre conformacional del grupo mesitilo"  $\Delta G_i^{Ms}$ , para lo cual se expresa como el contenido diferencial de energía libre del mismo respecto a un grupo fenilo, atribuible a la presencia de los dos grupos o-metilo. Para llevar a cabo su evaluación debe previamente adoptarse un criterio geométrico que permita contabilizar las interacciones estéricas de los dos grupos o-metilo del agrupamiento mesitilo con sus "alrededores" moleculares. Debido a la ambigüedad conformacional de los carbinos 2 y 3, el método adoptado deberá aplicarse reiterativamente a todos y cada uno de los conforméromos significativos de dichos carbinos.

La evaluación del contenido energético diferencial de energía libre atribuible a los dos grupos o-metilo del resto mesitilo,  $\Delta G_i^{Ms}$ , puede llevarse a cabo utilizando una función potencial o de cualquier otro tipo (7), que relacione el contenido energético de la interacción

considerada con la distancia existente entre los átomos o grupos interaccionantes. Para ello se puede evaluar graficamente de un modo aproximado la función  $\Delta G_i^{Ms} = f(\alpha)$  para cada conformero considerado en - donde  $\alpha$  es un parámetro geométrico que se elige como base de cálculo, y que para los casos estudiados en la presente memoria es el ángulo diedro formado por los enlaces O-C1 y C1-C1', por un lado, y los enlaces C1'-C2' y C2'-Me por otro -figura 4-.

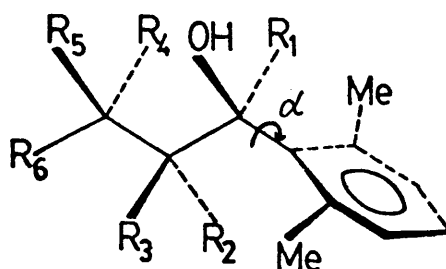


Figura 4

La fiabilidad del método será tanto mayor cuanto más seguros sean el cómputo y la evaluación de las interacciones estéricas provocadas por los dos grupos o-metilo, para lo cual se deberá elegir una función potencial que permita evaluarlas con suficiente precisión.

Las funciones potenciales existentes en la bibliografía (7) sólo son válidas para evaluar el contenido energético de las interacciones entre átomos (16)(17), por lo que debido a la dificultad que presenta el cómputo de las múltiples interacciones existentes entre átomos en el caso que nos ocupa hemos optado por la definición sobre modelos Dreiding de interacciones entre agrupamientos atómicos y la utilización de una función energética aproximada que relaciona los contenidos energéticos de las in

teracciones que aparecen en los diversos confórm<sup>er</sup>os e interacciones mo-  
delo conocidas con las distancias medidas en cada caso sobre modelos Drei  
ding -ecuación / 2/ -, utilizada anteriormente en la bibliografía (15). La -  
validez de este método estará condidionada por la hipótesis de que la fun-  
ción potencial que define el contenido energético de las interacciones en los  
confórm<sup>er</sup>os y en el modelo elegido es la misma.

En la bibliografía no se encuentran interacciones modelo en sis-  
temas ciclohexánicos análogas a las que se presentan en nuestros confór-  
m<sup>er</sup>os. Por ello hemos utilizado la relación empírica anteriormente esta-  
blecida (15), entre interacciones modelo conocidas y distancias calculadas  
sobre estereomodelos Dreiding, para la evaluación de  $G_i^{o-Me-X}$  (valor de -  
la energía de interacción (o-Me-X) en el confórmero i) :

$$(G_o^{Me-X} \quad d_o^{Me-X}) = (G^{o-Me-X} \quad d^{o-Me-X})_i \quad / 2/$$

en donde  $G_i^{o-Me-X}$  es el contenido energético de la interacción (o-Me-X) -  
en el confórmero i y  $G_o^{Me-X}$  el contenido energético de la interacción mo-  
delo (Me-X);  $d_o^{Me-X}$  y  $d_i^{o-Me-X}$  son las distancias correspondientes en el -  
compuesto modelo y en el confórmero i, respectivamente, entre los grupos  
metilo y X.

En el caso particular de la interacción (Ph-o-Me), debido al am-  
plio intervalo de variación de la misma según sea la orientación relativa -  
de los grupos fenilo y mesítilo, se ha desglosado, suponiendo que se cum-  
ple el principio de aditividad (7), en cuatro contribuciones : las dos inte-  
racciones debidas a los hidrógenos de tipo orto del grupo fenilo y las dos  
correspondientes a los dos hidrógenos de tipo meta de dicho grupo fenilo.

En la tabla 2 se recogen las interacciones modelo necesarias para el cálculo, así como su contenido energético en  $\text{kJ mol}^{-1}$  y las distancias, en Å, entre los agrupamientos atómicos y/o átomos respectivos, medidas sobre modelos Dreiding ciclohexánicos.

Tabla 2

Interacción	$G_o$ (kJ/mol)	$d_o$ (Å)
(Me-OH) <sub>1,2-s</sub>	1.9	3.0
(Me-OH) <sub>1,3-p</sub>	8.4	2.5
(Me-H) <sub>1,3-p</sub>	3.6	2.7
(Me-Me) <sub>1,3-p</sub>	14.9	2.6
(Me-Bu <sup>t</sup> ) <sub>1,3-p</sub>	31.4	2.5
(Me-H <sup>o</sup> )	4.7	3.3
(Me-H <sup>m</sup> )	3.9	4.1

Para ilustrar el método seguido se desarrolla el mismo para el caso particular de los conformeros BI, BII y BIII del carbinol 2, reuniéndose los resultados en la tabla 3.

Tabla 3 . Evaluación del contenido energético diferencial (  $\Delta G_i$  )<sub>Ms-Ph</sub> para los conformeros BI, BII, BIII de (1S, 3S)(1R, 3R)-3-fenil-1-mesitil-4, 4-dimetil-1-pentanol (figura 16)

	Interacción	$d_i$	$d_o / d_i$	$G_o$ (kJ/ mol)	$G_i$ (kJ/ mol)
0°	(Me-OH) <sub>1, 3-p</sub>	2.5	2.5/ 2.5	8.4	8.4
60°	(Me-OH) <sub>1, 2-s</sub>	3.0	3.0/ 3.0	1.9	1.9
	(Me-H) <sub>1, 3-p</sub>	2.5	2.7/ 2.5	3.6	3.9
120°	(Me-OH) <sub>1, 2-s</sub>	3.0	3.0/ 3.0	1.9	1.9
	(Me-H) <sub>1, 3-p</sub>	2.0	2.7/ 2.0	3.6	4.9
	(Me-H) <sub>1, 3-p</sub>	2.0	2.7/ 2.0	3.6	4.9

#### 2.1.2. Estimación de las energías libres y poblaciones conformacionales.

Una vez realizado el cómputo de las interacciones estéricas que inestabilizan diferencialmente los conformeros significativos de cada isómero y estimado el contenido energético de las mismas, se pueden evaluar las "energías libres conformacionales" de los conformeros significativos considerados, suponiendo que se cumple el principio de aditividad de las interacciones estéricas presentes en un conformero dado (4) (5) (7).

Una vez conocidas las energías libres conformacionales de los

confórmeros significativos de cada isómero, el cálculo de las poblaciones conformacionales de los mismos, resulta inmediato, mediante la aplicación de la relación / 3/ (3)(4)(5)(6).

$$K_i = e^{-G_i/RT} / \sum e^{-G_i/RT} \quad / 3/$$

en al que  $K_i$  es la población conformacional, expresada como fracción molar, y  $G_i$  la energía libre conformacional del confórmero i.

Se han considerado como confórmeros significativos de cada isómero, a aquellos cuya población conformacional, expresada como fracción molar y calculada de acuerdo con el método descrito anteriormente, tiene un valor mínimo de 0.01. Una vez que se determinan cuáles son los confórmeros significativos se vuelve a calcular respecto a uno la población conformacional de los mismos.

Las energías libres conformacionales de los confórmeros significativos de los carbinos 2 y 3 que presentan un grupo mesitilo en su estructura se han evaluado de acuerdo con la relación / 4/ :

$$G_i^{Ms} = G_i^{Ph} - \Delta G_i^{Ms-Ph} \quad / 4/$$

en donde el primer término,  $G_i^{Ph}$ , es la energía libre conformacional del confórmero i suponiendo que el grupo mesitilo se ha sustituido por un grupo fenilo; el segundo término,  $\Delta G_i^{Ms-Ph}$ , representa el contenido mínimo diferencial de energía libre debido al grupo mesitilo frente a un resto fenilo, calculado de acuerdo con el método descrito en el apartado 2.1.1.2. de la presente memoria.

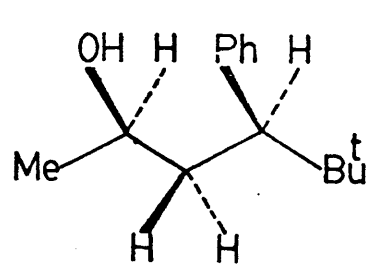
## 2.2. - Aplicación del método a los casos objeto de estudio .

### 2.2.1. - Análisis conformacional de los isómeros (2R, 4R) (2S, 4S) y (2R, 4S) (2S, 4R) del 4-fenil-5, 5-dimetil-2-hexanol.

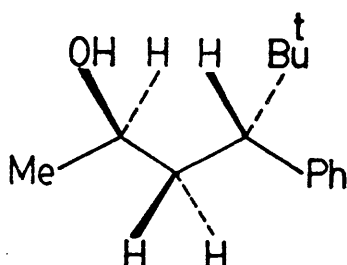
Los confórmeros con una distribución alternada de los isómeros (2R, 4R)(2S, 4S) y (2R, 4S)(2S, 4R) del 4-fenil-5, 5-dimetil-2-hexanol, resultantes del giro alrededor de los enlaces C2-C3 y C3-C4 se han representado en las figuras 5 y 6 respectivamente. En la tabla 4 se han especificado las interacciones estéricas 1, 3-paralelas presentes en dichos confórmeros y en la tabla 5 se han ennumerado los contenidos de energía libre y las poblaciones conformacionales, calculadas de acuerdo con la ecuación / 3/, de los confórmeros significativos de cada diastereómero.

### 2.2.2. - Análisis conformacional de los isómeros (1R, 3R)(1S, 3S) y (1R, 3S)(1S, 3R) del 3-fenil-1-mesitil-4, 4-dimetil-1-pentanol .

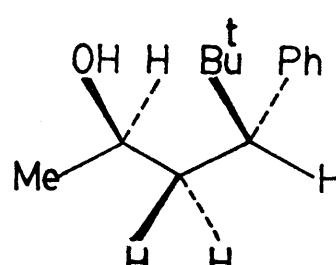
Cada uno de los isómeros (1R, 3R)(1S, 3S) y (1R, 3S)(1S, 3R) del 3-fenil-1-mesitil-4, 4-dimetil-1-pentanol puede adoptar nueve conformaciones alternadas que se han representado en las figuras 7 y 8, respectivamente. Las interacciones estéricas presentes en dichos confórmeros se han recogido en la tabla 6. Los contenidos de energía libre y las poblaciones conformacionales de los confórmeros significativos se han ennumerado en la tabla 7.



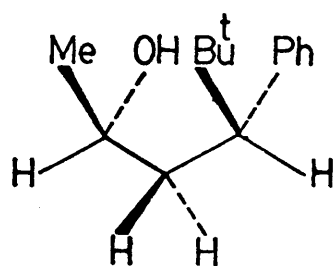
AI



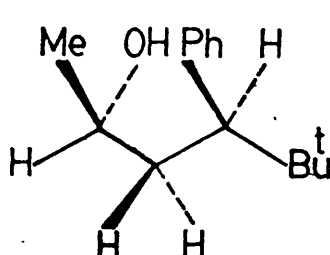
AII



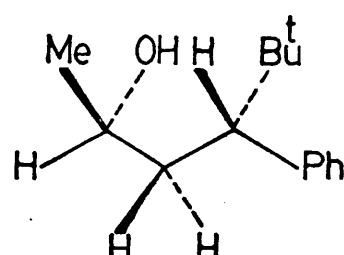
AIII



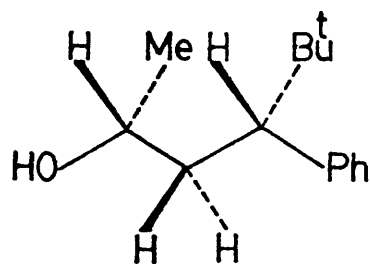
AIV



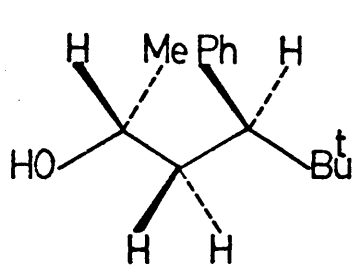
AV



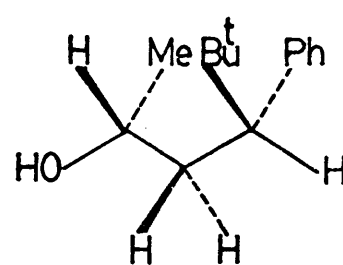
AVI



AVII



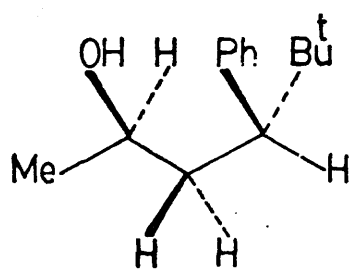
AVIII



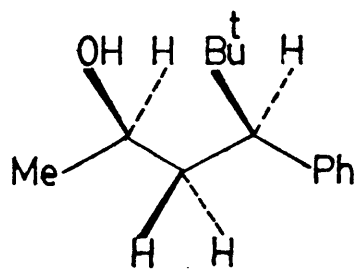
AIX

Figura 5. - Conformaciones alternadas del (2R,4R)-4-fenil-5,5-dimetil-2-hexanol.

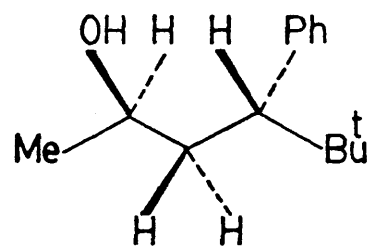




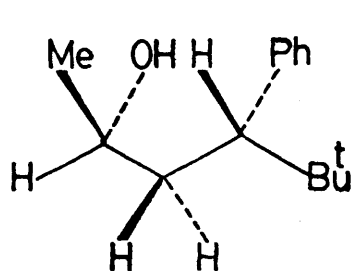
AX



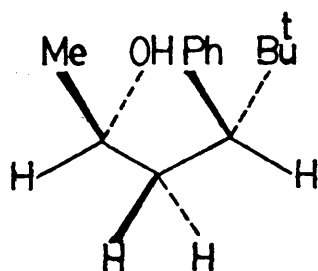
AXI



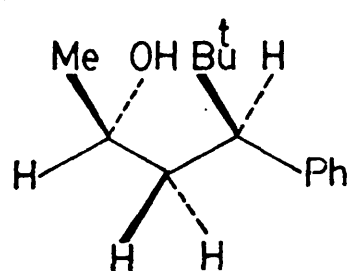
AXII



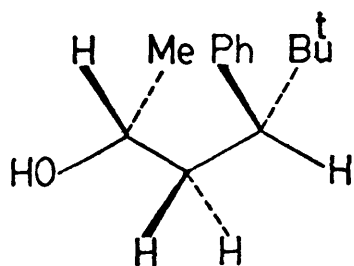
AXIII



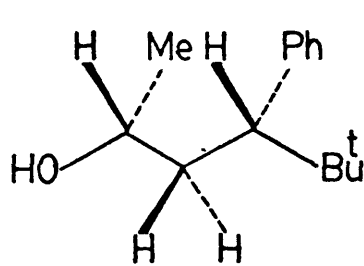
AXIV



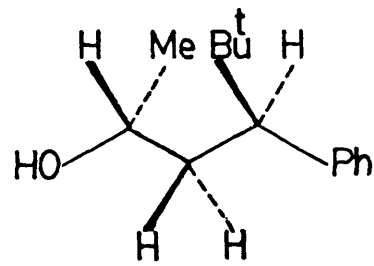
AXV



AXVI



AXVII



AXVIII

Figura 6. - Conformaciones alternadas del (2R,4S)-4-fenil-5,5-dimetil-2-hexanol.

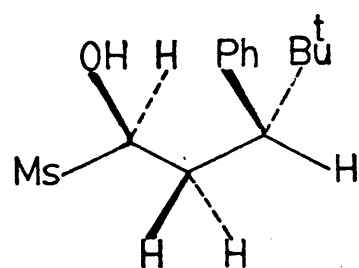
Tabla 4. - Interacciones 1, 3-paralelas presentes en los confórmers de los isómeros (2R4R) y (2R4S) del 4-fenil-5, 5-dimetil-2-hexanol.

Diastereómero	Confórmero	Interacciones 1, 3-paralelas presentes
(2 <u>R</u> 4 <u>R</u> )	AI	2(H-Me), (OH-Ph)
	AII	(H-Me), 2(H-OH), (H-Bu <sup>t</sup> )
	AIII	(H-Me), (H-Ph), (OH-Bu <sup>t</sup> )
	AIV	(H-Me), (H-OH), (OH-Ph), (Me-Bu <sup>t</sup> )
	AV	2(H-Me), (H-OH), (Me-Ph)
	AVI	3(H-Me), (OH-Bu <sup>t</sup> )
	AVII	(H-Me), (Me-Bu <sup>t</sup> )
	AVIII	3(H-Me), (H-Ph)
	AIX	2(H-Me), (H-Bu <sup>t</sup> ), (Me-Ph)
(2 <u>R</u> 4 <u>S</u> )	AX	(H-Me), (H-OH), (OH-Ph), (H-Bu <sup>t</sup> )
	AXI	(H-Me), (OH-Bu <sup>t</sup> )
	AXII	2(H-Me), (OH-H), (H-Ph)
	AXIII	3(H-Me), (OH-Ph)
	AXIV	2(H-Me), (Me-Ph), (OH-Bu <sup>t</sup> )
	AXV	(H-Me), 2(H-OH), (Me-Bu <sup>t</sup> )
	AXVI	(H-Me), (H-Ph), (Me-Bu <sup>t</sup> )
	AXVII	2(H-Me), (Me-Ph)
	AXVIII	3(H-Me), (H-Bu <sup>t</sup> )

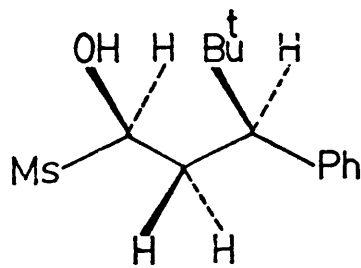
Tabla 5. - Energías libres y poblaciones conformacionales de los conformeros significativos de los isómeros (2R4R) y (2R4S) del 4-fenil-5, 5-dimetil-2-hexanol.

Diastereómero	Conformero	$G_i(\text{kJ/mol})^a$	$K_i$
<u>(2R4R)</u>	AI	$\geq 16.6$	$\leq 0.19$
	AII	$\geq 17.5$	$\geq 0.13$
	AVIII	$\geq 13.5$	$\geq 0.68$
<u>(2R4S)</u>	AXII	$\geq 11.2$	$\geq 0.95$
	AXIII	$\geq 20.2$	$\leq 0.02$
	AXVII	$\geq 20.3$	$\leq 0.02$

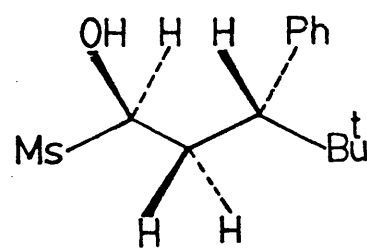
a) No se han contabilizado las interacciones estéricas 1, 3-paralelas comunes, puesto que no influyen en la distribución conformacional.



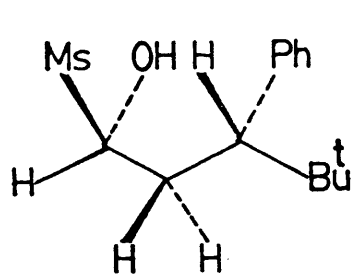
BI



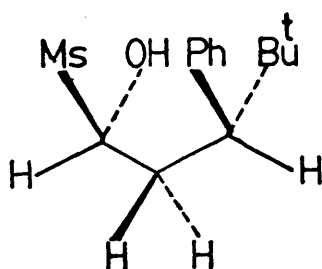
BII



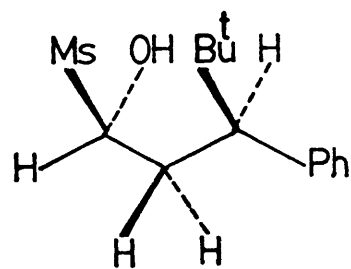
BIII



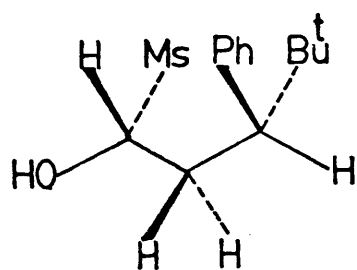
BIV



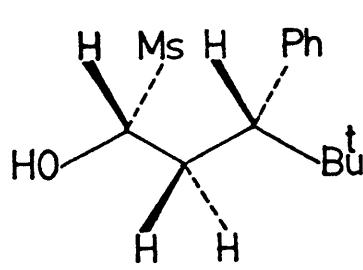
BV



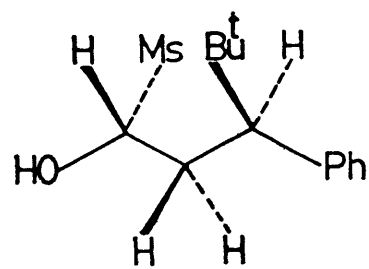
BVI



BVII



BVIII



BIX

Figura 7. - Conformaciones alternadas del (1S3S)-3-fenil-1-mesitil-4, 4-dimetil-1-pentanol.

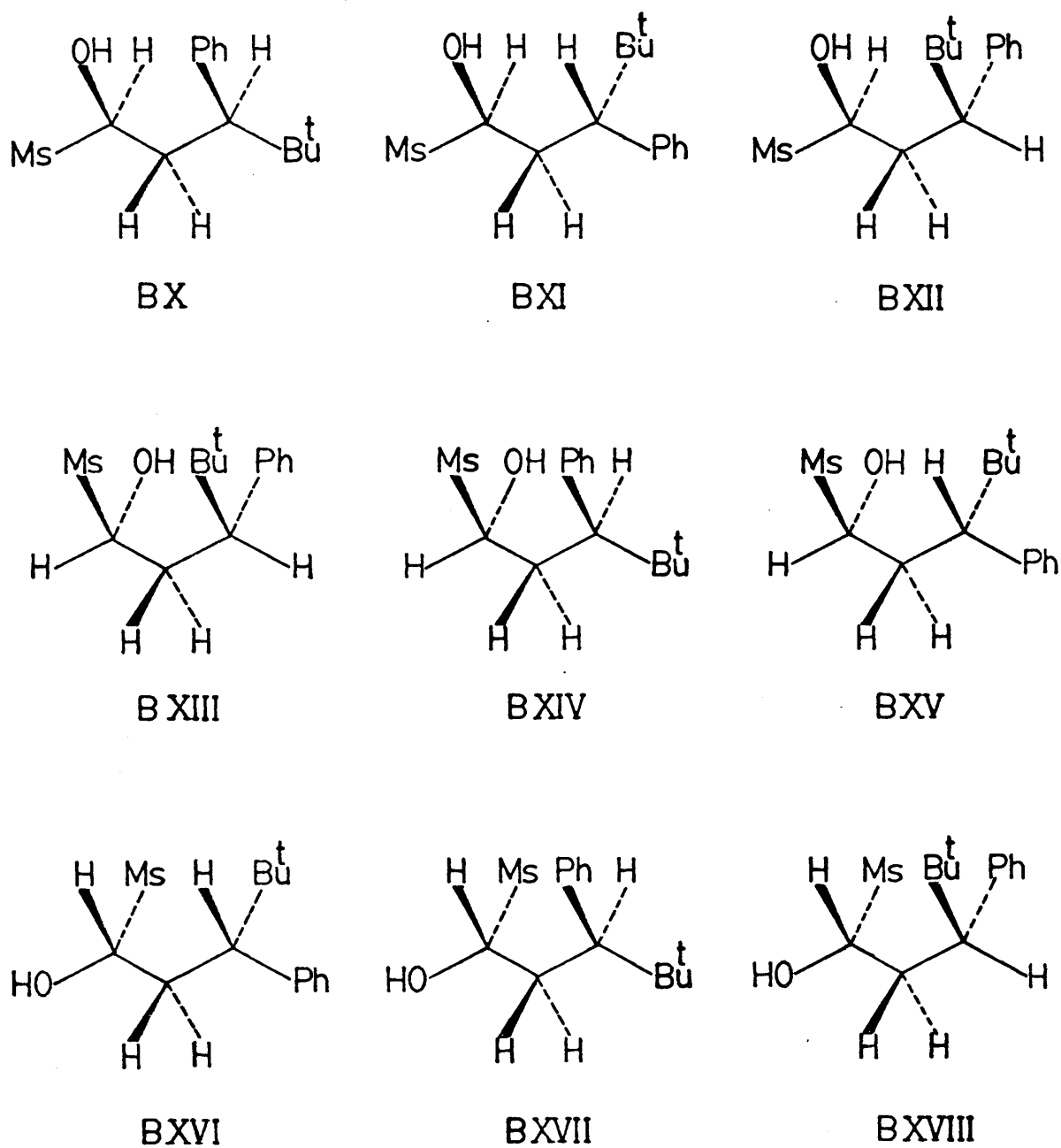


Figura 8. - Conformaciones alternadas del (1S3R)-3-fenil-1-mesitil-4,4-dimetil-1-pentanol.

Tabla 6. - Interacciones 1, 3-paralelas presentes en los conformeros de los isómeros (1S3S) y (1S3R) del 3-fenil-1-mesitil-4, 4-dimetil-1-pentanol.

Diastereómero	Conformero	Interacciones 1, 3-paralelas presentes
(1 <u>S</u> 3 <u>S</u> )	BI	(H-Me), (H-OH), (OH-Ph), (H-Bu <sup>t</sup> )
	BII	(H-Me), (OH-Bu <sup>t</sup> )
	BIII	2(H-Me), (H-OH), (H-Ph)
	BIV	2(H-Me), (H-Ms), (OH-Ph)
	BV	(H-Me), (H-Ms), (Ph-Ms), (OH-Bu <sup>t</sup> )
	BVI	(H-Me), 2(H-OH), (Ms-Bu <sup>t</sup> )
	BVII	(H-Me), (H-Ph), (Ms-Bu <sup>t</sup> )
	BVIII	2(H-Me), (Ph-Ms)
	BIX	(H-Me), 2(H-Ms), (H-Bu <sup>t</sup> )
(1 <u>S</u> 3 <u>R</u> )	BX	2(H-Me), (OH-Ph)
	BXI	(H-Me), 2(H-OH), (H-Bu <sup>t</sup> )
	BXII	(H-Me), (H-Ph), (OH-Bu <sup>t</sup> )
	BXIII	(H-Me), (OH-H), (OH-Ph), (Ms-Bu <sup>t</sup> )
	BXIV	2(H-Me), (OH-H), (Ph-Ms)
	BXV	(H-Me), 2(H-Ms), (OH-Bu <sup>t</sup> )
	BXVI	(H-Me), (Ms-Bu <sup>t</sup> )
	BXVII	2(H-Me), (H-Ph), (H-Ms)
	BXVIII	(H-Me), (H-Ms), (H-Bu <sup>t</sup> ), (Ph-Ms)

Tabla 7. - Energías libres y poblaciones conformacionales de los conformeros significativos de los isómeros (1S3S) y (1S3R) del 3-fenil-1-mesitil-4, 4-dimetil-1-pentanol.

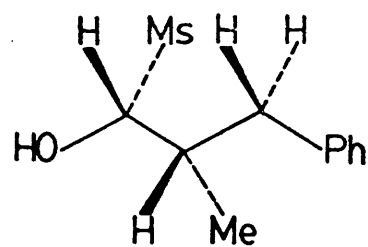
Diastereómero	Conformero	$(G_i)^{Ph}$ (kJ/mol) <sup>a)</sup>	$\Delta G_i^{Ms-Ph}$ (kJ/mol)	$(G_i)^{Ms}$	$K_i$
(1S3S)	BII	$\geq 27.5$	$\geq 5.8$	$\geq 33.3$	$\leq 0.01$
	BIII	$\geq 11.2$	$\geq 5.8$	$\geq 17.0$	$\geq 0.99$
	BIV	$\geq 22.9$	$\geq 8.4$	$\geq 31.3$	$\leq 0.01$
(1S3R)	BX	$\geq 16.6$	$\geq 5.8$	$\geq 22.4$	$\leq 0.47$
	BXI	$\geq 17.5$	$\geq 5.8$	$\geq 23.3$	$\geq 0.33$
	BXVII	$\geq 16.2$	$\geq 8.4$	$\geq 24.6$	$\geq 0.20$

a) No se han contabilizado las interacciones estéricas 1, 3-paralelas comunes puesto que no influyen en la distribución conformacional.

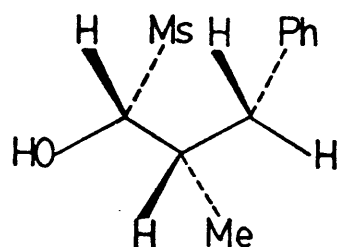
2.2.3. - Análisis conformacional de los isómeros (1R, 2R)(1S, 2S) y (1R, 2S)(1S, 2R) del 3-fenil-1-mesitil-2-metil-1-propanol .

En las figuras 9 y 10 se han recogido los confórmeros alternados de los isómeros (1R, 2R)(1S, 2S) y (1R, 2S)(1S, 2R) del 3-fenil-1-mesitil-2-metil-1-propanol, respectivamente. Las interacciones estéricas 1,3-paralelas presentes en dichos confórmeros se han enumerado en la tabla 8. Los confórmeros significativos así como sus contenidos en energía libre y sus poblaciones conformacionales se han especificado en la tabla 9.

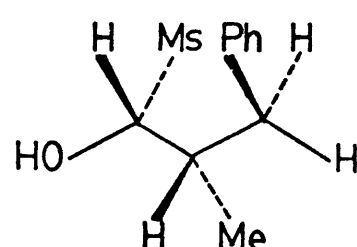




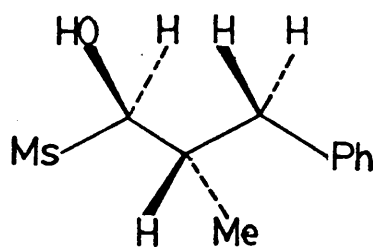
C I



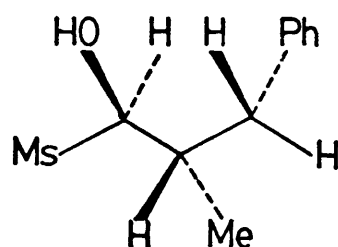
C II



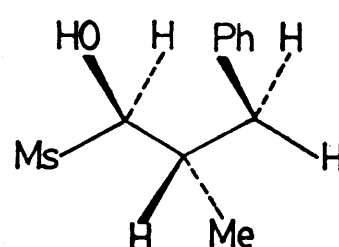
C III



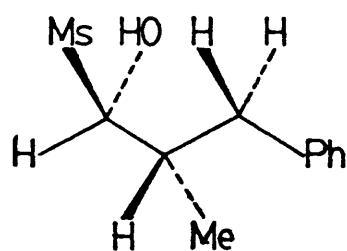
C IV



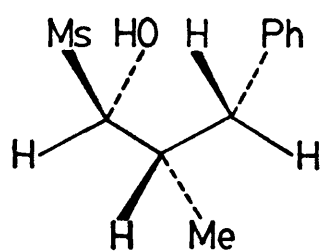
C V



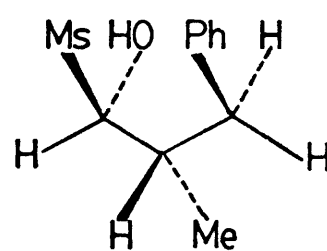
C VI



C VII

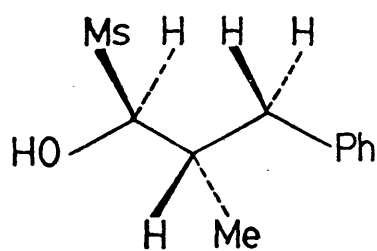


C VIII

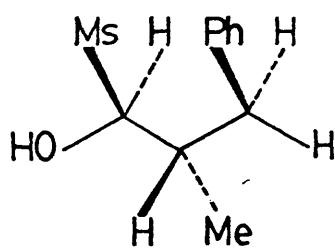


C IX

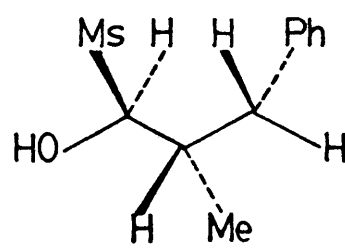
Figura 9. - Conformaciones alternadas del (1S2S)-3-fenil-1-mesitil-2-metil-1-propanol.



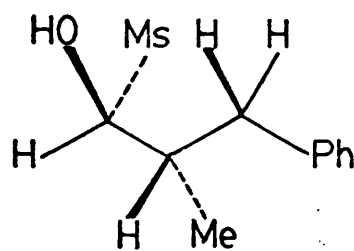
CX



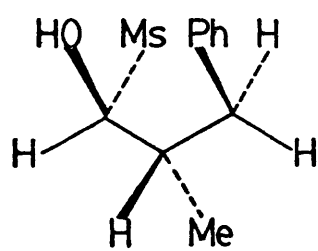
CXI



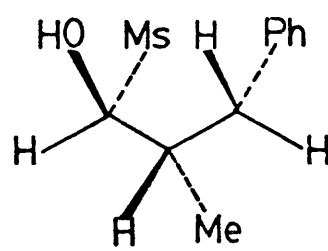
CXII



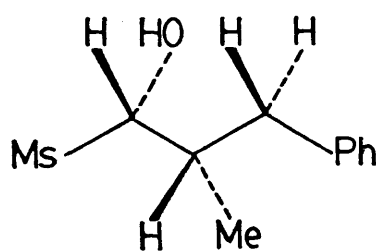
CXIII



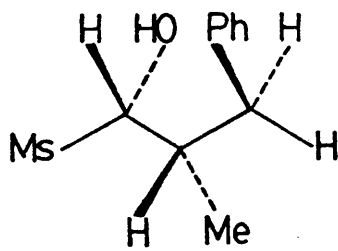
CXIV



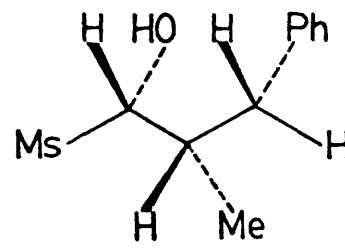
CXV



CXVI



CXVII



CXVIII

Figura 10. - Conformaciones alternadas del (1R2S)-3-fenil-1-mesitil-2-metil-1-propanol.

Tabla 8. - Interacciones 1, 3-paralelas presentes en los confórmers de los isómeros (1S2S) y (1R2S) del 3-fenil-1-mesitil-2-metil-1-propanol .

Diastereómero	Confórmero	Interacciones 1, 3 paralelas presentes
(1 <u>S</u> 2 <u>S</u> )	CI	(H-OH), (H-Ph), 2(H-Ms)
	CII	(H-OH), (H-Ph), (H-Ms), (Ph-Ms)
	CIII	(H-OH), (H-Ph), 2(H-Ms)
	CIV	(H-OH), (H-Ph), (H-Ms)
	CV	(H-OH), 2(H-Ph), (H-Ms)
	CVI	(H-Ms), (OH-Ph)
	CVII	2(H-OH), (H-Ph), (H-Ms)
	CVIII	(H-OH), (H-Ph), (H-Ms), (OH-Ph)
	CIX	(H-OH), (Ph-Ms)
(1 <u>R</u> 2 <u>S</u> )	CX	(H-OH), (H-Ph), (H-Ms)
	CXI	(H-OH), (Ph-Ms)
	CXII	(H-OH), 2(H-Ph), (H-Ms)
	CXIII	(H-OH), (H-Ph), 2(H-Ms)
	CXIV	2(H-Ms), (OH-Ph)
	CXV	(H-OH), (H-Ph), (H-Ms), (Ph-Ms)
	CXVI	2(H-OH), (H-Ph), (H-Ms)
	CXVII	2(H-OH), (H-Ph), (H-Ms)
	CXVIII	(H-OH), (H-Ph), (H-Ms), (OH-Ph)

Tabla 9. - Energías libres y poblaciones conformacionales de los conformeros significativos de los isómeros (1S2S) y (1R2S) del 3-fenil-1-mesitil-2-metil-1-propanol.

Diastereómero	Conformero	$(G_i)^{Ph}$ (kJ/mol)	$(\Delta G_i)^{Ms-Ph}$ (kJ/mol)	$(G_i)^{Ms}$	$K_i$
(1 <u>S2S</u> )	CIV	$\geq 13.9$	$\geq 8.8$	$\geq 22.7$	$\geq 0.74$
	CV	$\geq 20.2$	$\geq 8.8$	$\geq 29.0$	$\geq 0.06$
	CVI	$\geq 19.3$	$\geq 8.8$	$\geq 28.1$	$\leq 0.08$
	CVII	$\geq 15.2$	$\geq 12.1$	$\geq 27.3$	$\leq 0.12$
(1 <u>R2S</u> )	CX	$\geq 13.9$	$\geq 8.8$	$\geq 22.7$	$\geq 0.76$
	CXVI	$\geq 15.2$	$\geq 12.1$	$\geq 27.3$	$\leq 0.12$
	CXVII	$\geq 15.2$	$\geq 12.1$	$\geq 27.3$	$\leq 0.12$

### 2.3. - Conclusiones .

El método de cálculo de poblaciones conformacionales descrito en los apartados 2.2.1, 2.2.2 y 2.2.3 de la presente memoria conduce únicamente a unos valores límites, ya sean mínimos o máximos, debido a dos razones : a los valores mínimos estimados para el contenido energético de varias interacciones estéricas 1,3-paralelas -tablas 1 y 2- y al carácter semicuantitativo del método utilizado, basado en la hipótesis de que se cumple el principio de aditividad de las interacciones estéricas definidas para cada conformero. No obstante, estos resultados permiten abordar el estudio de las características espectroscópicas de los isómeros RR y RS de los carbinos 1, 2 y 3, el cual , a su vez, va a permitir llevar a cabo la asignación de configuraciones relativas a los isómeros RR y RS de dichos carbinos y confirmar estos resultados semicuantitativamente en el caso de los isómeros del carbinol 1, y cualitativamente en los casos de los carbinos 2 y 3.

La validez de la estimación de la energía libre conformacional - del grupo mesitilo puede justificarse a la vista de los resultados recogidos en las tablas 7 y 9 de la presente memoria, ya que los conformeros que presentan un valor menor del parámetro  $\Delta G_i^{Ms-Ph}$  son los más significativos, e, independientemente, de los valores numéricos concretos estimados para dicho parámetro en los conformeros significativos de los carbinos 2 y 3 , siempre se mantendrá la proporción cualitativa entre las poblaciones conformacionales respectivas.

De acuerdo con los resultados semicuantitativos recogidos en las tablas 5, 7 y 9 de la presente memoria, se puede avanzar que los isómeros 2R, 4S del carbinol 1 y 1R, 3R del carbinol 2 son, prácticamente mo

noconformacionales (confórmero AXII para el carbinol 1 y confórmero BIII para el carbinol 2), mientras que los restantes isómeros están formados - por una mezcla de dos (isómero 1R, 2R del carbinol 3) o tres confórmeros (isómero 2R, 4R del carbinol 1 e isómeros 1R, 3S y 1R, 2S de los carbinos 2 y 3), en la que predomina significativamente un confórmero en los casos de los isómeros 2R, 4R del carbinol 1 ( $K_{AVIII} \geq 0.68$ ); 1R, 2R ( $K_{CIV} \geq 0.74$ ) y 1R, 2S ( $K_{CX} \geq 0.76$ ) del carbinol 3, ya que los límites mínimos estimados para las poblaciones conformacionales respectivas son suficientemente significativos. Solamente, en el caso del isómero 1R, 3S del carbinol 2 se - presenta una heterogeneidad conformacional acusada (véase tabla 7), en la que, no obstante, predominan como confórmeros más significativos BX y - BXI, de los cuales el primero es el más abundante, al haberse estimado un límite mínimo para su población conformacional, que resulta además superior al límite máximo calculado para el confórmero BXI.

### 3. - ASIGNACION DE CONFIGURACIONES RELATIVAS.

#### 3.1. - Asignación de configuraciones relativas mediante el análisis de las constantes de acoplamiento vecinal en $^1\text{H}$ -RMN. Aspectos previos.

La aplicación de la espectroscopía de  $^1\text{H}$ -RMN en el estudio del análisis conformacional permite resolver satisfactoriamente el problema de la asignación de configuraciones relativas mediante el análisis de las constantes de acoplamiento vecinal observadas en los isómeros correspondientes (18).

Para ello se emplea la relación existente entre parámetro magnético protónico observado en un isómero y el valor del mismo en cada uno de los conformeros que participan en el equilibrio conformacional de dicho isómero, relación que se expresa mediante la ecuación / 5/, deducida independientemente por Weinstein y Holmes (19) y Eliel y Luckach (20).

$$P^{\text{obs}} = \sum K_i P_i^{\text{o}} \quad / 5/$$

en la que  $P^{\text{obs}}$  es el valor experimental del parámetro magnético protónico considerado;  $K_i$  la población conformacional expresada como fracción molar del conformero  $i$ , y  $P_i^{\text{o}}$ , el valor del parámetro magnético protónico correspondiente a dicho conformero  $i$ .

La aplicación de la ecuación / 5/ es correcta siempre que se cumplan dos condiciones :

a) la velocidad de intercambio entre conformeros debe ser muy superior a la velocidad con que transcurre el fenómeno de la resonancia magnética nuclear.

b) el tiempo de transición correspondiente a la interconversión mútua de los confórmeros tiene que ser pequeño comparado con el tiempo de residencia - de cada confórmero.

En definitiva, se observa el espectro promediado cuando la diferencia de energía entre los diversos centros magnéticos de la molécula con diferentes frecuencias de Larmor (1) es muy pequeña. De acuerdo con el principio de incertidumbre de Heisenberg, debe cumplirse la condición expresada por la ecuación / 6/ para que se puedan observar por separado las señales de absorción de los diferentes confórmeros de la molécula.

$$\tau \Delta P \simeq 1/2 \pi \quad / 6/$$

en donde  $\Delta P = \Delta E/h$  es la diferencia entre los parámetros magnéticos - protónicos considerados, ya sean desplazamientos químicos o constantes de acoplamiento, de los confórmeros determinados a y b; y  $\tau$ , es el tiempo de vida media de cada confórmero. Por ello, si  $\tau$  es suficientemente pequeño se observará el espectro promediado.

En los casos estudiados en la presente memoria los espectros - han sido registrados a una temperatura de  $303 \pm 5^\circ\text{K}$ , por lo que podemos - afirmar que se cumplen las condiciones citadas anteriormente, máxime si tenemos en cuenta que en los sistemas acíclicos perhalogenados, cuyas barreras de rotación son mayores que las de los derivados de alcanos menos sustituidos, está establecido inequívocamente (21)(22) que la temperatura - crítica para que puedan apreciarse en el espectro las señales de absorción individuales de cada uno de los confórmeros debe ser igual o inferior a  $263^\circ\text{K}$ .

Como ya hemos indicado anteriormente (véase el apartado 2.1.



de la presente memoria) vamos a considerar las conformaciones alternadas entre las que existe un equilibrio de interconversión rápido, por lo que resulta válida la utilización de la ecuación / 5/, aplicada a las constantes de acoplamiento vecinal -ecuación / 7/ - :

$$J_i^{\text{obs}} = \sum K_i J_i^{\text{O}} \quad / 7/$$

dado que las diferencias entre las constantes de acoplamiento, tanto las observadas  $J^{\text{obs}}$  como las correspondientes a cada conformero individual,  $J_i^{\text{O}}$ , son más significativas que las diferencias existentes entre los desplazamientos químicos (23).

En principio, si dispusiéramos de valores bibliográficos para las constantes de acoplamiento individuales de los diferentes conformeros,  $J_i^{\text{O}}$ , el número de poblaciones conformacionales,  $K_i$ , que podrían determinarse para cada isómero estaría limitado únicamente por el número  $x$  de constantes de acoplamiento,  $J^{\text{obs}}$ , que pudieran medirse. De este modo, podrían determinarse  $(x+1)$  poblaciones conformacionales mediante la resolución de un sistema de  $(x+1)$  ecuaciones linealmente independientes, formado por  $x$  ecuaciones del tipo / 7/ y la ecuación / 8/ :

$$\sum K_i = 1 \quad / 8/$$

En la práctica, no se dispone de valores fiables para todas las constantes de acoplamiento individuales de cada conformero, por lo que el número de poblaciones conformacionales que se pueden determinar mediante este procedimiento siempre resulta menor que  $x+1$  ya que también pasan

a ser incógnitas un cierto número de constantes de acoplamiento,  $J_i^0$  (2)(3)(4)(5)(6).

Los valores de las constantes de acoplamiento  $J_i^0$  deben estimarse por comparación del conformero correspondiente con compuestos modelo similares conformacionalmente homogéneos, o tienen que evaluarse a partir de expresiones empíricas que relacionan los valores de las constantes de acoplamiento con diversos parámetros estructurales de la molécula. Dentro del conjunto de estas expresiones, las mejor establecidas son las relaciones existentes entre las constantes de acoplamiento vecinal y los ángulos diedros -relación de Karplus(24)(25)-, con la electronegatividad de los sustituyentes y orientación de los mismos (18)(23)(26). Por ello, de los tres tipos de constantes de acoplamiento observadas en los casos estudiados en la presente memoria -geminal, vecinal y de largo alcance- se analizan las de tipo vecinal.

De acuerdo con la terminología aceptada generalmente en la bibliografía (23), se definen como constantes de acoplamiento vecinal de tipo sinclinal,  $J^{os}$ , las que corresponden a hidrógenos cuya disposición relativa define un ángulo diedro de  $60^\circ$ , y como constantes de acoplamiento vecinal de tipo antiperiplanar,  $J^{oa}$ , las que se corresponden con ángulos diedros de  $180^\circ$  -figura 11-

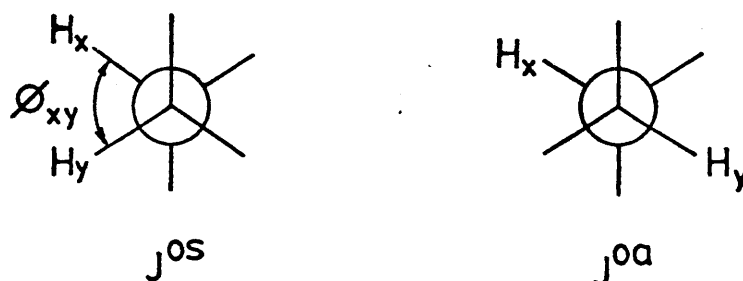


Figura 11

De acuerdo con la expresión /9/, propuesta por Karplus (24)(25) para calcular la constante de acoplamiento vecinal,  $J_{xy}$ , en función del ángulo diedro,  $\Phi_{xy}$ , definido por los enlaces  $H_y-C1$  y  $H_x-C2$  :

$$J_{xy} = A \cos^2 \Phi_{xy} - B \cos \Phi_{xy} + C \quad /9/$$

siendo  $|A| > |B| \simeq |C|$ , tres constantes

las constante de acoplamiento vecinal de tipo antiperiplanar,  $J_i^{oa}$ , serán mayores que las constantes de acoplamiento de tipo sinclinal,  $J_i^{os}$ .

Por otra parte, la magnitud de las constantes de acoplamiento vecinal también depende de las electronegatividades de los sustituyentes del sistema rotacional considerado y de la orientación relativa de los mismos respecto a los protones acoplados de dicho sistema rotacional. Así, está también establecido en la bibliografía que las constantes de acoplamiento vecinal tanto las de tipo antiperiplanar como sinclinal, disminuyen al aumentar la electronegatividad de un sustituyente y/o el número de sustituyentes electronegativos. La influencia de la orientación de los sustituyentes electronegativos es más crítica en el caso de un acoplamiento vecinal de tipo sinclinal que para uno de tipo antiperiplanar (18)(23)(26), ya que la magnitud del acoplamiento sinclinal es menor cuando el sutituyente electronegativo, X, se encuentra en una orientación antiperiplanar respecto a cualquiera de los dos protones acoplados (disposición de tipo A, figura 12), que cuando se encuentra en una disposición sinclinal (disposición de tipo B, figura 12).

Por lo tanto, las constantes de acoplamiento vecinal, tanto sinclinales como antiperiplanares, de los sistemas rotacionales C2-C3 (carbinol 1), C1-C2 (carbinol 2) y C1-C2 (carbinol 3) serán menores que las cons

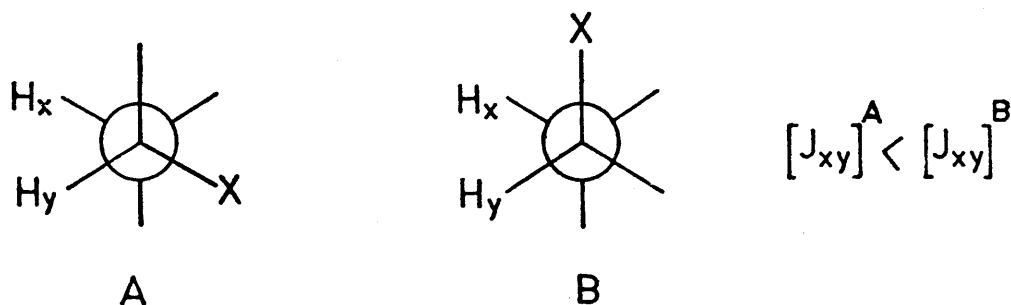


Figura 12

tantes de acoplamiento homólogos de los sistemas rotacionales C3-C4 (carbinol 1), C2-C3 (carbinol 2) y C2-C3 (carbinol 3), respectivamente, debido a que el grupo hidroxilo del sistema rotacional citado en primer lugar para cada carbinol es más electronegativo que el grupo fenilo (22) unido al otro sistema rotacional. Asimismo, para un sistema rotacional determinado, la constante de acoplamiento vecinal sinclinal menor será aquella que corresponda a una disposición espacial en la que el sustituyente más electronegativo del sistema rotacional se encuentre en una orientación antiperiplanar respecto a uno de los protones acoplados.

En los apartados 3.1.1. y 3.1.2. de la presente memoria utilizaremos las hipótesis discutidas anteriormente para llevar a cabo la asignación de configuraciones relativas RR y RS a los racematos diastereoméricos  $\alpha$  y  $\beta$  de los carbinos 1 y 2. En los casos de los isómeros  $\alpha$  y  $\beta$  del carbinol 3 no hemos podido aplicar una sistemática análoga porque el número de señales observadas del sistema ABCDX<sub>3</sub>, constituido por los protones unidos a los carbonos C1, C2 y C3 y los del grupo metilo, en los espectros de <sup>1</sup>H-RMN correspondientes, resulta insuficiente para poder llevar a cabo un análisis completo del sistema de siete espines mencionado, como conse-

cuencia del solapamiento provocado por los grupos metilo del grupo mesiti-  
lo. Por ello, la asignación de configuraciones de los racematos diastereomé-  
ricos  $\alpha$  y  $\beta$  del carbinol 3 se ha llevado a cabo mediante el análisis de los  
desplazamientos químicos inducidos por el  $\text{Eu(fod)}_3$  sobre dichos isómeros  
(apartado 3.2. de la presente memoria), metodología que no permite reali-  
zar el análisis conformacional correspondiente.

3.1.1. - Asignación de configuraciones relativas (2R4R)(2S4S) y (2R4S)(2S4R)  
a los racematos diastereoméricos  $\alpha$  y  $\beta$  del 4-fenil-5, 5-dimetil-2-  
-hexanol .

La asignación de configuraciones relativas (2R4R)(2S4S) y (2R4S)(2S4R) a los racematos diastereoméricos  $\alpha$  y  $\beta$  del carbinol 1 se ha lleva-  
do a cabo mediante el estudio de las constantes de acoplamiento vecinal dedu-  
cidas mediante el análisis de los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de ambos isómeros.

3.1.1.1. - Análisis de los espectros  $^1\text{H}$ -RMN .

Condiciones de registro :

Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de ambos diastereómeros denominados  
arbitrariamente  $\alpha$  y  $\beta$  , se registraron en un espectrómetro de 90 MHz, Va-  
ran EM-390. Se emplearon disoluciones al 13% p/ v (0.7M) en  $\text{Cl}_4\text{C}$ , a 303°K  
y con tetrametilsilano como referencia interna.

Análisis de los espectros :

En la figura 13 se recogen los confórmeros significativos de los  
isómeros (2R4R) y (2R4S) del 4-fenil-5, 5-dimetil-2-hexanol, de acuerdo -

con el análisis conformacional previo llevado a cabo a partir de las energías de interacción (véase el apartado 2.2.1. de la presente memoria), así como la nomenclatura utilizada de aquí en adelante para referirnos a los distintos átomos de hidrógeno y de carbono que constituyen la estructura alifática con excepción de los que integran los grupos metilo y terciobutilo.

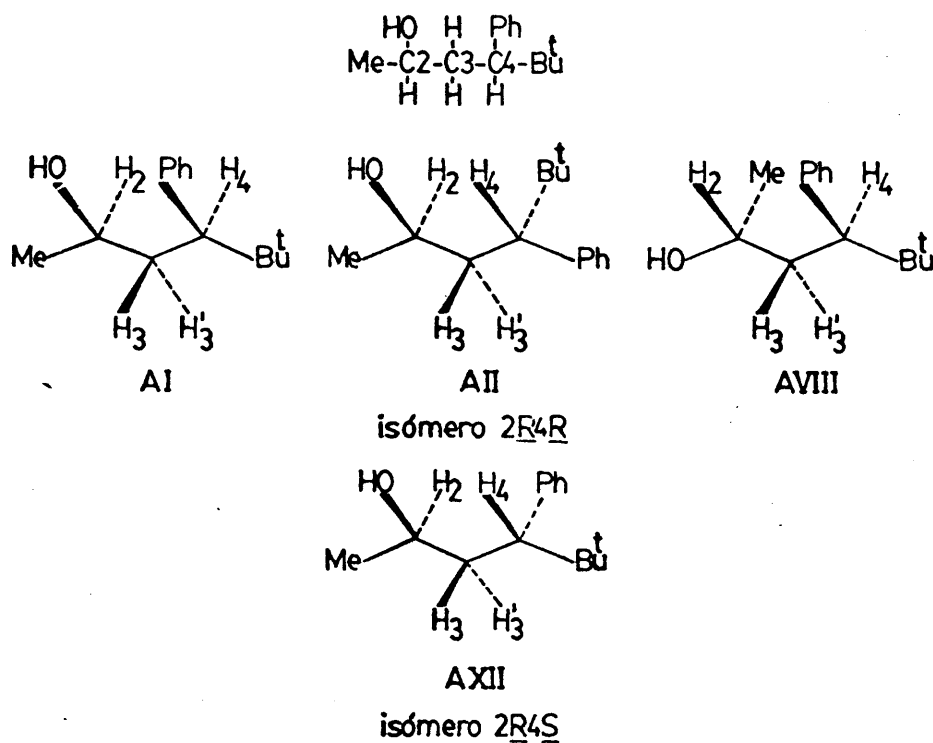


Figura 13

En los espectros de ambos isómeros, denominados arbitrariamente  $\alpha$  y  $\beta$ , la asignación de las señales de resonancia a protones es inmediata, considerando, como en otros casos estudiados anteriormente (4)(5)(6), - que el protón unido al carbono carbinólico es el que aparece a campos más - bajos, a excepción de los aromáticos. La asignación estereotópica de los protones metilénicos  $H_3$  y  $H_{3'}$ , -figura 13- es automática en el contexto de la - asignación configuracional.

Los parámetros magnéticos protónicos de mayor interés en este

estudio son las constantes de acoplamiento vecinal de los protones unidos a los carbonos C2, C3 y C4 -figura 13-. No se han considerado los acoplamientos de los protones aromáticos con el protón bencílico H4 ni los del protón hidróxílico, dado que no se observan en el espectro, por lo que resta un sistema de siete espines ABCDX<sub>3</sub>, del cual se descuenta el acoplamiento del grupo metilo (1 p. 160) por encontrarse débilmente acoplado con el subsistema ABCD, cuyo análisis se llevó a cabo mediante el programa de cálculo LAOCOON III, adaptado a un ordenador IBM 360, empleando como datos las frecuencias de las líneas de los agrupamientos de señales correspondientes a los protones H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>3</sub>, y H<sub>4</sub> de cada isómero.

En la tabla 10 se recogen los parámetros magnéticos protónicos - desplazamientos químicos (escala  $\delta$ ) y constantes de acoplamiento- resultados del análisis efectuado, así como los medidos directamente sobre el espectro de los racematos diastereoméricos  $\alpha$  y  $\beta$  del 4-fenil-5, 5-dimetil-2-hexanol.

En las tablas 11 y 12 se recogen las frecuencias experimentales y las calculadas para los diastereómeros  $\alpha$  y  $\beta$ , respectivamente. El error cometido en la medida de las frecuencias experimentales ha sido estimado en -0.1 Hz; la desviación máxima entre las frecuencias experimentales y calculadas, en el caso del isómero  $\alpha$  fue de 0.221 Hz y la desviación media de 0.095, para el isómero  $\beta$  dichos valores fueron de 0.249 y 0.088.

#### 3.1.1.2. - Asignación de configuraciones relativas.

La asignación de configuraciones relativas (2R4R)(2S4S) y (2R4S)(2S4R) a los racematos diastereoméricos  $\alpha$  y  $\beta$  del carbinol 1 puede llevarse a cabo fácilmente si tenemos en cuenta que una constante de acoplamiento de tipo antiperiplanar -cuyo valor debe estar comprendido, para sistemas análogos al que estamos discutiendo, en el entorno 11 $\pm$ 3 aproximada-

Tabla 10. - Parámetros magnéticos protónicos de los racematos diastereoméricos  $\alpha$  y  $\beta$  del 4-fenil-5, 5-dimetil-2-hexanol. (Espectros 14 y 16).

Desplazamientos químicos	Isómero $\alpha$ $\delta$	Isómero $\beta$ $\delta$	Constantes de acoplamiento	Isómero $\alpha$ J (Hz)	Isómero $\beta$ J (Hz)
H <sub>2</sub>	3.319±0.001	3.230±0.001	J <sub>24</sub>	-0.13±0.08	-0.04±0.06
H <sub>3</sub>	1.823±0.001	1.660±0.001	J <sub>23</sub>	10.41±0.08	4.40±0.06
H <sub>3'</sub>	1.891±0.001	1.691±0.001	J <sub>23'</sub>	1.61±0.08	7.88±0.06
H <sub>4</sub>	2.258±0.001	2.609±0.001	J <sub>34</sub>	2.83±0.08	10.51±0.06
C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0.85	0.85	J <sub>3'4</sub>	12.56±0.08	6.03±0.06
CH <sub>3</sub>	1.00	1.00	J <sub>33'</sub>	-13.85±0.08	- b)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	7.12 <sup>a)</sup>	7.12 <sup>a)</sup>	J <sub>2-CH<sub>3</sub></sub>	6.0	6.0
OH	1.40	2.02			

a) Singlete aparente.

b) Esta constante de acoplamiento no se observa en el espectro.



Tabla 11. - Frecuencias observadas y calculadas del sistema ABCD para el isómero  $\alpha$  del 4-fenil-5, 5-dimetil-2-hexanol.

Protones	Frecuencias observadas (Hz)	Frecuencias calculadas (Hz)	Desviación absoluta (Hz)
$H_3$ y $H_{3'}$		145.595	
		150.506	
	159.000	158.977	0.023
		159.217	
	160.500	160.476	0.024
		163.887	
	165.000	165.004	0.004
	166.500	166.384	0.116
	170.500	170.495	0.005
	172.500	172.565	0.063
	173.500	173.721	0.221
		179.730	
	184.000	183.877	0.123
$H_4$		187.066	
		187.104	
	190.000	189.876	0.124
	197.000	197.044	0.044
	197.000	197.074	0.074
	202.000	201.985	0.015
	204.500	204.380	0.120
	204.500	204.602	0.102
	207.000	207.094	0.094
	212.000	211.939	0.061
$H_2$	212.000	212.005	0.005
		219.106	
		281.657	
		284.149	
	293.000	292.972	0.028
	293.000	293.002	0.002
	296.000	296.161	0.161
	299.000	298.875	0.125
	299.000	299.030	0.030
	301.500	301.647	0.147
	305.000	304.872	0.128
	305.000	304.938	0.062
		313.756	

Tabla 12. - Frecuencias observadas y calculadas del sistema ABCD para el isómero  $\beta$  del 4-fenil-5, 5-dimetil-2-hexanol.

Protones	Frecuencias observadas (Hz)	Frecuencias calculadas (Hz)	Desviación absoluta (Hz)
$H_3$ y $H_{3'}$	141.500	141.545	0.045
	141.500	141.557	0.057
	145.000	145.067	0.067
	145.000	145.080	0.080
	146.000	145.950	0.050
	146.000	145.950	0.050
	151.000	151.048	0.048
	151.000	151.056	0.056
	152.000	152.070	0.070
	152.000	152.079	0.079
	153.000	152.928	0.072
	153.000	152.928	0.072
	156.500	156.424	0.076
	156.500	156.426	0.074
	159.000	158.946	0.054
	159.000	158.948	0.052
$H_4$	227.000	227.000	0.000
	227.000	227.003	0.003
	233.000	232.976	0.024
	233.000	233.021	0.021
	237.500	237.477	0.023
	237.500	237.521	0.021
	243.500	243.498	0.002
	243.500	243.502	0.002
$H_2$	285.000	284.751	0.248
	285.000	284.754	0.245
	289.000	289.100	0.100
	289.000	289.144	0.144
	292.500	292.600	0.100
	292.500	292.645	0.145
	297.000	297.000	0.000
	297.000	297.005	0.005

mente (18 p.63)(23)-debe ser mayor que una constante de acoplamiento de - tipo sinclinal -cuyo valor debe estar comprendido en el entorno  $3 \pm 2$  Hz (18 p. 63)(23)- y los resultados avanzados en el análisis conformacional de los isómeros 2R4R y 2R4S de este carbinol, 1, a partir de las energías de interacción estérica (véase el apartado 2.2.1. de la presente memoria).

De acuerdo con los resultados anteriores, en el isómero 2R4S, - que presenta un único conformero significativo (AXII, figura 13), cada protón del agrupamiento metilénico debe tener una constante de acoplamiento de tipo antiperiplanar -grande- y otra de tipo sinclinal -pequeña-, en lo que se refiere a sus acoplamientos con los protones  $H_2$  y  $H_4$  en posición vecinal, no promediadas debido a la presumible homogeneidad conformacional de este isómero. Los valores de estas constantes de acoplamiento no promediadas deben ser próximos a los descritos anteriormente en la bibliografía -tabla 13- para el isómero (RR,SS) del 5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanol (6), carbinol conformacionalmente homogéneo y estructuralmente análogo al carbinol 1 .

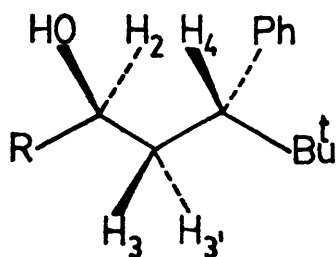
Esta circunstancia se observa precisamente en el espectro del isómero  $\alpha$  -tabla 10-.

Por el contrario, en el isómero 2R4R se presentan tres conformaciones (AI, AII, AVIII, figura 13) por lo que las cuatro constantes de acoplamiento de los protones metilénicos  $H_3$  y  $H_3$ , con los protones vecinales  $H_2$  y  $H_4$  deben tener un valor más promediado que en el isómero 2R4S. Así, y por lo que se refiere al sistema rotacional C2-C3, la constante de acoplamiento  $J_{23}$  es de tipo antiperiplanar en los conformeros AI y AII, y de tipo sinclinal en el conformero AVIII; mientras que la constante de acoplamiento  $J_{23'}$  es de tipo sinclinal en los conformeros AI y AII, y de tipo

antiperiplanar en el confórmero AVIII. Por ello, y si tenemos en cuenta que el confórmero predominante es el AVIII, se deduce que la constante de acoplamiento  $J_{23}$  debe ser menor que la  $J_{23'}$ . En el caso del sistema rotacional C3-C4, la constante de acoplamiento  $J_{34}$  es de tipo antiperiplanar en los confórmeros AI y AVIII, y de tipo sinclinal en el confórmero AII; por lo que se refiere a la constante de acoplamiento  $J_{3'4}$  es de tipo sinclinal en los confórmeros AI y AVIII, y de tipo antiperiplanar en el confórmero AII. Por ello, y considerando que el confórmero predominante es el AVIII, se puede establecer que la constante de acoplamiento  $J_{34}$  debe ser mayor que la  $J_{3'4}$ .

Estos tipos de acoplamiento se observan, precisamente, en el espectro del isómero  $\beta$  -tabla 10-.

Tabla 13



Constante de acoplamiento	<u>RR</u> -5-fenil-2, 2, 6, 6- -tetrametil-3-heptanol (R = Bu <sup>t</sup> ) (6)	<u>RS</u> -4-fenil-5, 5- -dimetil-2-hexanol (R = Me)(carbinol <u>1</u> )
$J_{23}$	10.71	10.41
$J_{23'}$	1.47	1.61
$J_{24}$	-0.21	-0.13
$J_{33'}$	-13.91	-13.85
$J_{34}$	2.98	2.83
$J_{3'4}$	12.63	12.56

Por lo tanto, queda así establecido inequívocamente que al racemato diastereomérico  $\alpha$  le corresponde la configuración relativa (2R4S) - (2S4R), y al racemato diastereomérico  $\beta$  la configuración (2R4R)(2S4S).

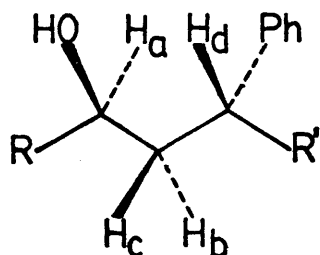
3.1.1.3. - Análisis de las constantes de acoplamiento experimentales del isómero (2R4S)(2S4R) .

Los resultados experimentales observados para las constantes de acoplamiento vecinal del isómero (2R4S)(2S4R) del carbinol 1 pueden asignarse directamente como valores modelo correspondientes al conformero AXII, dado que la corrección que cabría considerar si se tuvieran en cuenta las contribuciones de los conformeros AXIII y AXVII sería; en el peor de los casos, inferior al propio error experimental.

Estos valores son, prácticamente coincidentes con los del isómero RR del 5-fenil-2, 2, 6, 6-tetrametil-3-heptanol (6), también virtualmente monoconformacional -tabla 13-.

Por ello se confirman con bastante fiabilidad los valores modelo propuestos anteriormente (6), para llevar a cabo el análisis conformacional y la asignación de configuraciones relativas de carbinos acíclicos estructuralmente relacionados con los estudiados en la presente memoria y de sistemas acíclicos análogos a los sistemas rotacionales C2-C3 y C3-C4 del carbinol 1 -tabla 14- (véase apartado 3.1) . Con los datos aportados en la presente memoria se pueden acotar con mayor exactitud los valores modelo propuestos anteriormente (6).

Tabla 14. - Valores modelo propuestos para las constantes de acoplamiento vecinal deducidos del análisis de las constantes de acoplamiento observadas en el isómero RR del 5-fenil-2, 2, 6, 6-tetrametil-3-heptanol ( $R = R' = \text{Bu}^t$ ) y en el isómero RS del carbinol 1 ( $R = \text{Me}$ ;  $R' = \text{Bu}^t$ )



$J_{ab}(\text{Hz})$	$J_{ac}(\text{Hz})$	$J_{cd}(\text{Hz})$	$J_{bd}(\text{Hz})$
$1.5 \pm 0.1$	$10.5 \pm 0.1$	$2.9 \pm 0.1$	$12.6 \pm 0.1$

#### 3.1.1.4. - Análisis de las constantes de acoplamiento experimentales del isómero (2R4R)(2S4S) .

La interpretación de los valores experimentales encontrados para las constantes de acoplamiento vecinal de los sistemas rotacionales C2-C3 y C3-C4 del isómero (2R4R)(2S4S), debe llevarse a cabo teniendo en cuenta la mezcla conformacional que supone la participación de los confórmers AI, AII y AVIII -figura 13-.

Mediante la aplicación de las ecuaciones del tipo /7/ a las constes de acoplamiento vecinal observadas  $-J_{23}^{\text{obs}}$  y  $J_{23}^{\text{obs}}$  para el sistema ro-

tacional C2-C3, y  $J_{34}^{obs}$  y  $J_{3'4}^{obs}$  para el sistema rotacional C3-C4- junto con la relación / 8/ obtenemos un sistema de cinco ecuaciones linealmente independientes con quince incógnitas : las tres poblaciones conformacionales - $K_{AI}$ ,  $K_{AII}$  y  $K_{AVIII}$ - y las doce constantes de acoplamiento modelo correspondientes a cada sistema rotacional en cada uno de los confórmeros individuales.

Sistema rotacional C2-C3 :

$$J_{23}^{obs} \equiv 4.40 = J_{23}^{AI} K_{AI} + J_{23}^{AII} K_{AII} + J_{23}^{AVIII} K_{AVIII} \quad / 10/$$

$$J_{23'}^{obs} \equiv 7.88 = J_{23'}^{AI} K_{AI} + J_{23'}^{AII} K_{AII} + J_{23'}^{AVIII} K_{AVIII} \quad / 11/$$

Sistema rotacional C3-C4 :

$$J_{34}^{obs} \equiv 10.51 = J_{34}^{AI} K_{AI} + J_{34}^{AII} K_{AII} + J_{34}^{AVIII} K_{AVIII} \quad / 12/$$

$$J_{3'4}^{obs} \equiv 6.03 = J_{3'4}^{AI} K_{AI} + J_{3'4}^{AII} K_{AII} + J_{3'4}^{AVIII} K_{AVIII} \quad / 13/$$

$$K_{AI} + K_{AII} + K_{AVIII} = 1 \quad / 14/$$

Para resolver este sistema de ecuaciones hay que reducir el número de incógnitas para lo cual hemos introducido unas hipótesis razona-bles, ya utilizadas anteriormente en la bibliografía (3)(4)(5)(6) con buenos resultados, que permiten disminuir drásticamente el número de constantes de acoplamiento modelo que intervienen en el sistema de ecuaciones planteado. Estas hipótesis son las siguientes :

1) Las constantes de acoplamiento vecinal de tipo antiperiplanar de cada sistema rotacional en los diferentes confórmeros deben ser muy similares, debido a la escasa influencia que ejerce sobre este tipo de interac

ciones la orientación de sustituyentes electronegativos sobre los protones - que se acoplan. Por ello, sólo tenemos en cuenta un tipo de constante de acoplamiento vecinal modelo de tipo antiperiplanar dentro de cada sistema rotacional, independientemente del conformero considerado, cuyo valor lo hemos estimado por comparación con los valores experimentales publicados anteriormente de dos carbinos conformacionalmente homogéneos estructuralmente análogos a los isómeros aquí estudiados -tablas 13 y 17- y con los valores obtenidos por nosotros para el isómero (2R4S)(2S4R) -tabla 13-. De este modo podemos formular las siguientes simplificaciones para los sistemas rotacionales C2-C3 y C3-C4 :

Sistema rotacional C2-C3 :

$$J_{23}^{AI} = J_{23}^{AII} = J_{23'}^{AVIII} = J_{ab}^a \quad /15/$$

$$10.6 \geq J_{ab}^a \geq 10.4 \quad /16/$$

Sistema rotacional C3-C4 :

$$J_{34}^{AI} = J_{3'4}^{AII} = J_{34}^{AVIII} = J_{bd}^a \quad /17/$$

$$12.8 \geq J_{bd}^a \geq 12.6 \quad /18/$$

De este modo, la aplicación de las ecuaciones /10/, /11/, /14/, /15/, /16/ nos permite obtener el siguiente intervalo de variación para la población conformacional  $K_{AVIII}$  :

$$0.75 > K_{AVIII} > 0.68 \quad /19/$$

y la resolución del sistema formado por las ecuaciones /12/, /13/, /14/, /17/, /18/ nos conduce al siguiente intervalo de variación para la población con



formacional  $K_{AII}$  :

$$0.26 \geq K_{AII} > 0.23$$

/ 20/

Estos resultados nos permiten fijar un entorno con unos límites muy próximos para los valores de las poblaciones conformacionales  $K_{AI}$ ,  $K_{AII}$  y  $K_{AVIII}$ , independientemente de los valores que puedan tener las constantes de acoplamiento vecinal modelo de tipo sinclinal. Los resultados expresados por las relaciones / 19/, / 20/ son muy fiables porque los valores modelo adoptados para las constantes de acoplamiento vecinal de tipo antiperiplanar de los sistemas rotacionales C2-C3 y C3-C4 corresponden a valores observados en compuestos muy similares a los aquí estudiados.

2) Las constantes de acoplamiento vecinal modelo de tipo sinclinal dependen en un grado mucho mayor que las antiperiplanares de la disposición relativa de los grupos electronegativos y los protones acoplados, por lo que el valor de dicha constante será distinto, dentro de cada sistema rotacional, para cada uno de los tres conformeros AI, AII y AVIII. Teniendo en cuenta las consideraciones expuestas en el apartado 3.1. , y que el valor máximo admitido para las constantes de acoplamiento vecinal de tipo sinclinal en compuestos de este tipo es de 4.0 Hz (5)(6), podemos establecer las siguientes relaciones para los sistemas rotacionales C2-C3 y C3-C4 :

Sistema rotacional C2-C3 :

$$4.0 \geq J_{23}^{AVIII} \geq J_{23'}^{AII} \geq J_{23'}^{AI} \quad / 21/$$

Sistema rotacional C3-C4 :

$$4.0 \geq J_{34}^{AII} \geq J_{3'4}^{AVIII} \geq J_{3'4}^{AI} \quad / 22/$$

Imponiendo las condiciones restrictivas / 21/ / 22/ y aplicando un método iterativo al sistema de ecuaciones anteriormente planteado / 10/ -/ 14/ se obtienen los siguientes intervalos de variación para los valores de las poblaciones conformacionales :

$$0.05 \geq K_{AI} \geq 0.03 \quad / 23/$$

$$0.26 \geq K_{AII} \geq 0.25 \quad / 24/$$

$$0.72 \geq K_{AVIII} \geq 0.69 \quad / 25/$$

y para los valores de las constantes de acoplamiento de tipo vecinal :

Sistema rotacional C2-C3 :

$$2.1 \geq J_{23}^{AVIII} \geq 1.7 \quad / 26/$$

$$1.7 \geq J_{23'}^{AII} \geq 1.6 \quad / 27/$$

$$1.6 \geq J_{23'}^{AI} \quad / 28/$$

Sistema rotacional C3-C4 :

$$4.0 \geq J_{34}^{AII} \geq 3.7 \quad / 29/$$

$$3.9 \geq J_{3'4}^{AVIII} \geq 3.7 \quad / 30/$$

$$3.7 \geq J_{3'4}^{AI} \quad / 31/$$

### 3.1.1.5. - Conclusiones .

Los entornos de valores de las poblaciones conformacionales - tienen unos límites muy próximos entre si y son independendientes de las constantes de acoplamiento vecinal modelo de tipo sinclinal , por lo - que los resultados se pueden considerar totalmente válidos ya que los va-

lores introducidos para las constantes de acoplamiento vecinal modelo de tipo antiperiplanar son los que se conocen con mayor precisión.

La comparación entre las poblaciones conformacionales calculadas mediante el análisis de las interacciones de origen estérico y de las constantes de acoplamiento vecinal experimentales en el isómero (2R4R)(2S4S) -tabla 13- permite establecer las siguientes consideraciones :

Tabla 15

poblaciones conformacionales	energías de interacción	análisis de las cons- tantes de acoplamiento
$K_{AI}$	$\leq 0.19$	0.05-0.03
$K_{AII}$	$\geq 0.13$	0.26-0.25
$K_{AVIII}$	$\geq 0.68$	0.72-0.69

La concordancia de los resultados es muy satisfactoria para el -confórmero AVIII y menos buena para los confórmeros AI y AII. Estos resultados son bastantes lógicos si tenemos en cuenta -tabla3- que las interaccio-  
nes estéricas cuyo contenido energético se conoce con mayor precisión son  
las que aparecen en el confórmero AVIII, mientras que en los confórmeros  
AI y AII intervienen dos tipos de interacciones cuyo contenido energético ha  
tenido que ser estimado -(Ph-OH) en AI y (H-Bu<sup>t</sup>) en AII-. Los resultados  
aportados mediante el análisis de las constantes de acoplamiento apuntan a  
que el contenido energético estimado para la interacción 1,3 paralela (Bu<sup>t</sup>-H)  
es demasiado elevado, mientras que el valor estimado para la interacción

1, 3-paralela (Ph-OH) es demasiado bajo.

En definitiva, podemos considerar, de acuerdo con los resultados del análisis conformacional efectuado a partir de los valores experimentales de las constantes de acoplamiento vecinal, que en el equilibrio conformacional del isómero (2R4S)(2S4R) del carbinol 1 participa un único confórmero, (AXII), mientras que en el equilibrio conformacional del isómero (2R4R)(2S4S) participan dos confórmeros (AII y AVIII) con un predominio acusado del AVIII. Por ello, los valores experimentales observados para las constantes de acoplamiento vecinal del isómero (2R4S)(2S4R) se pueden considerar como valores modelo, junto con los aportados anteriormente en la bibliografía (5)(6) - tabla 14- para llevar a cabo el análisis conformacional de tres series de compuestos acíclicos conformacionalmente heterogéneos, conocidos los parámetros magnéticos protónicos experimentales de los mismos, de los siguientes tipos :

a) Carbinoles de la serie  $R^1\text{-CHOH-CHR}^2R^3$

Siendo  $R^1$  = alquilo;  $R^2$  = alquilo, hidrógeno;  $R^3$  = alquilo, hidrógeno

A partir de las constantes de acoplamiento vecinal del sistema rotacional - C2-C3.

b) Hidrocarburos de la serie  $R^1R^2\text{CH-CHR}^3R^4$

Siendo  $R^1, R^2, R^4$  = alquilo, hidrógeno ;  $R^3$  = alquilo, arilo

A partir de las constantes de acoplamiento vecinal del sistema rotacional - C3-C4

c) Carbinoles de la serie  $R^1\text{CHOH-CHR}^2\text{-CHR}^3R^4$

Siendo  $R^1$  = alquilo;  $R^2, R^3$  = alquilo, hidrógeno;  $R^4$  = alquilo, arilo

A partir de las constantes de acoplamiento vecinal del sistema rotacional - C2-C3 y del sistema rotacional C3-C4.

Respecto a los valores calculados para las constantes de acoplamiento vecinal modelos de tipo sinclinal podemos establecer las siguientes consideraciones :

Tal como era de esperar, teniendo en cuenta la naturaleza de los sustituyentes de los sistemas rotacionales C2-C3 y C3-C4, las constantes de acoplamiento vecinal modelos correspondientes al sistema rotacional C2-C3 son menores que las del C3-C4.

Las constantes de acoplamiento vecinal modelos de tipo sinclinal conocidas con menor precisión, ya que solamente hemos podido determinar el límite máximo para las mismas, son  $J_{23}^{AI}$  y  $J_{3,4}^{AI}$ , resultado lógico ya - que son las que corresponden al confórmero menos significativo.

Los valores calculados para las restantes constantes de acoplamiento vecinal modelos de tipo sinclinal - $J_{23}^{AII}$ ;  $J_{23}^{AVIII}$ ;  $J_{34}^{AII}$  y  $J_{3,4}^{AVIII}$  - están de acuerdo con los datos experimentales aportados en la bibliografía para compuestos con una estructura similar a los aquí estudiados (4)(5)(6) (28) y con los resultados para las constantes de acoplamiento vecinal de tipo sinclinal aportados en la presente memoria para el isómero (2R4S)(2S4R) del carbinol 1.

3.1.2. - Asignación de configuraciones relativas (1R3R)(1S3S) y (1R3S)(1S3R) a los racematos diastereoméricos  $\alpha$  y  $\beta$  del 3-fenil-1-mesitil-4, 4-dimetil-1-pentanol .

La asignación de configuraciones relativas (1R3R)(1S3S) y (1R3S)(1S3R) a los racematos diastereoméricos  $\alpha$  y  $\beta$  del carbinol 2 se ha llevado a cabo mediante el estudio de las constantes de acoplamiento vecinal dedu-

cidas mediante el análisis de los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de ambos isómeros.

### 3.1.2.1. - Análisis de los espectros $^1\text{H}$ -RMN.

Condiciones de registro :

Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de ambos diastereómeros denominados arbitrariamente  $\alpha$  y  $\beta$  , se registraron en un espectrómetro de 80MHz Varian FT-80A. Se emplearon disoluciones al 13% p/ v (0.4M) en  $\text{Cl}_3\text{CD}$ , a  $-303^\circ\text{K}$  y con tetrametilsilano como referencia interna.

Análisis de los espectros :

En la figura 14 se recogen los conformeros significativos de los isómeros ( $1\text{S}3\text{S}$ ) y ( $1\text{S}3\text{R}$ ) del 3-fenil-1-mesitil-4,4-dimetil-1-pentanol, de acuerdo con el análisis conformacional previo llevado a cabo a partir de las energías de interacción (véase apartado 2.2.2.), así como la nomenclatura utilizada de aquí en adelante para referirnos a los distintos átomos de hidrógeno y de carbono que constituyen la estructura alifática, con excepción de los que integran el grupo terciobutilo.

En los espectros de ambos isómeros, denominados arbitrariamente  $\alpha$  y  $\beta$  , la asignación de las señales de resonancia a protones es inmediata, considerando, como en otros casos anteriormente estudiados (4) (5)(6), que el protón unido al carbono carbinólico es el que aparece a campos más bajos, a excepción de los protones aromáticos de los grupos fenilo y mesitilo. La asignación estereotópica de los protones metilénicos  $\text{H}_2$  y  $\text{H}_2$ , -figura 14- es automática en el contexto de la asignación configuracional.

Los parámetros magnéticos protónicos de mayor interés en este

estudio son las constantes de acoplamiento vecinal de los protones unidos a los carbonos C1 , C2 y C3 -figura 14-. No se han considerado los acoplamientos de los protones aromáticos con los protones bencílicos respectivos ni los del protón hidroxílico dado que no se observan en el espectro, por lo que resta un sistema de cuatro espines ABCD cuyo análisis completo se llevó a cabo en el caso del isómero  $\alpha$  mediante el programa de cálculo LAOCOON III, adaptado a un ordenador IBM 360, empleando como datos las frecuencias de las líneas de los agrupamientos de señales correspondientes a los protones  $H_1$ ,  $H_2$ ,  $H_2$ , y  $H_3$ . El sistema de espines ABCD correspondiente al isómero  $\beta$  no ha podido ser analizado mediante este procedimiento debido a que las señales de los protones  $H_2$ ,  $H_2$ , y  $H_3$ , correspondientes al subsistema ABC, quedan ocultas en su mayor parte, por las señales de los grupos metilo del agrupamiento mesitilo, que aparecen como singlete a 2.18 ppm.

En la tabla 16 se recogen los parámetros magnéticos protónicos -desplazamientos químicos (escala  $\delta$ ) y constantes de acoplamiento-resultantes del análisis efectuado, así como los medidos directamente sobre el espectro de los racematos diastereoméricos  $\alpha$  y  $\beta$  del 3-fenil-1-mesitil-4, 4-dimetil-1-pentanol.

En la tabla 17 se recogen las frecuencias experimentales y las calculadas para el racemato diastereomérico  $\alpha$ . El error cometido en la medida de las frecuencias ha sido estimado en  $\pm 0.1$  Hz, y la desviación máxima entre las frecuencias experimentales y las calculadas fue de 0.211 Hz y la desviación media de 0.092 Hz.

Tabla 16.- Parámetros magnéticos protónicos de los racematos diastereoméricos  $\alpha$  y  $\beta$  del 3-fenil-1-metil-4,4-dimetil-1-pentanol. (Espectros 18 y 20).

Desplazamientos químicos	Isómero $\alpha$ $\delta$	Isómero $\beta$ $\delta$	Constantes de acoplamiento	Isómero $\alpha$ J (Hz)	Isómero $\beta$ J (Hz)
H <sub>1</sub>	4.571 $\pm$ 0.001	4.85	J <sub>12</sub>	11.34 $\pm$ 0.04	7.50
H <sub>2</sub>	2.452 $\pm$ 0.001	2.55 $\pm$ 1.96 <sup>b)</sup>	J <sub>12'</sub>	2.10 $\pm$ 0.04	7.50
H <sub>2'</sub>	1.786 $\pm$ 0.001	2.55 $\pm$ 1.96 <sup>b)</sup>	J <sub>13</sub>	-0.04 $\pm$ 0.04	
H <sub>3</sub>	2.850 $\pm$ 0.001	2.55 $\pm$ 1.96 <sup>b)</sup>	J <sub>22'</sub>	-14.29 $\pm$ 0.04	
C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0.80	0.89	J <sub>23</sub>	2.78 $\pm$ 0.04	
<u>o</u> -CH <sub>3</sub>	2.08	2.18	J <sub>2'3</sub>	12.56 $\pm$ 0.04	
<u>p</u> -CH <sub>3</sub>	2.21	2.18			
C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	6.73 <sup>a)</sup>	6.75 <sup>a)</sup>			
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	7.13-7.21	7.24 <sup>a)</sup>			
OH	1.54	1.50			

a) Singlete aparente.

b) Las señales correspondientes a estos protones quedan parcialmente ocultas por la señal de los grupos metilo del resto mesitilo.



Tabla 17. - Frecuencias observadas y calculadas del sistema ABCD para el isómero  $\alpha$  del 3-fenil-1-mesitil-4,4-dimetil-1-pentanol.

Protones	Frecuencias observadas (Hz)	Frecuencias calculadas (Hz)	Desviación absoluta (Hz)
$H_{2'}$	127.000	126.959	0.041
	129.000	129.190	0.190
	139.200	139.411	0.211
	141.300	141.191	0.109
	141.600	141.690	0.090
	143.500	143.411	0.089
	153.800	153.640	0.160
	156.000	155.909	0.091
$H_2$	182.900	182.795	0.105
	185.700	185.625	0.075
	194.100	193.979	0.121
	196.900	196.751	0.148
	196.900	197.027	0.127
	199.700	199.854	0.154
	208.100	208.200	0.100
	210.900	210.970	0.070
$H_3$	220.900	220.911	0.011
	220.900	220.916	0.016
	223.700	223.686	0.014
	223.700	223.738	0.038
	233.400	233.360	0.040
	233.400	233.413	0.013
	236.200	236.183	0.014
	236.200	236.190	0.010
$H_1$	359.200	359.200	0.000
	359.200	359.205	0.005
	361.500	361.420	0.079
	361.500	361.474	0.026
	370.300	370.321	0.022
	370.300	370.373	0.073
	372.600	372.600	0.000
	372.600	372.604	0.004

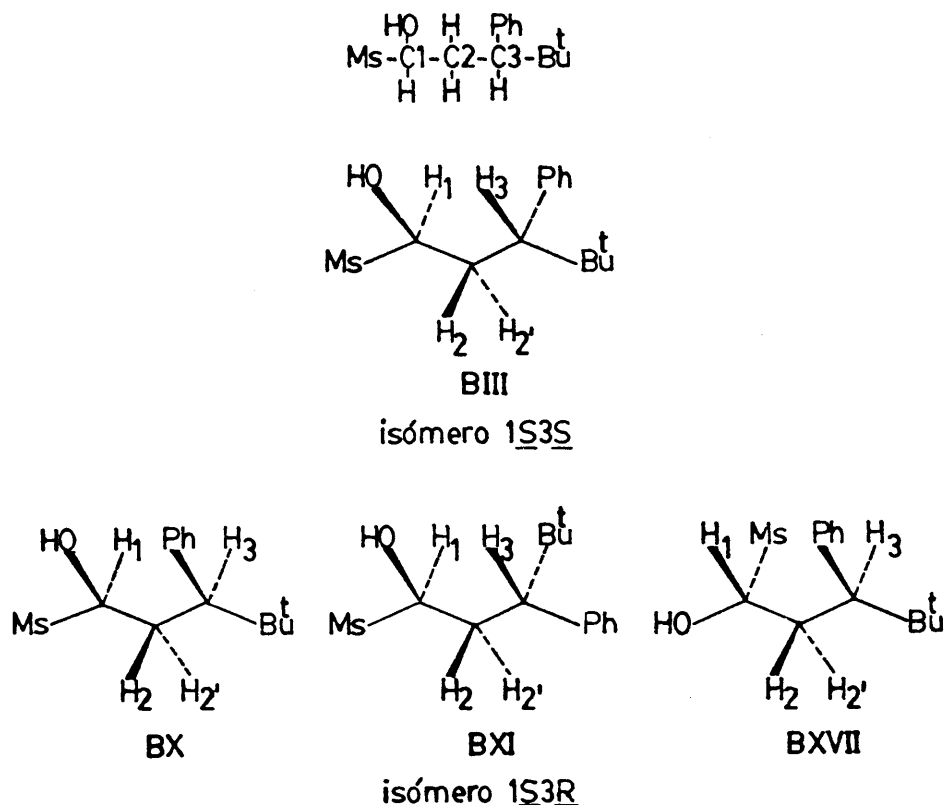


Figura 14

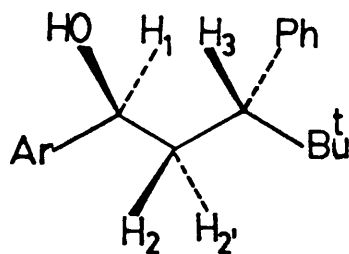
### 3.1.2.2. - Asignación de configuraciones relativas .

La asignación de configuraciones relativas (1R3R)(1S3S) y (1R3S)(1S3R) a los racematos diastereoméricos  $\alpha$  y  $\beta$  del carbinol 2 puede llevarse a cabo basándose en las mismas consideraciones sobre las que basamos la asignación de configuraciones relativas (2R4R)(2S4S) y (2R4S)(2S4R) a los racematos diastereoméricos  $\alpha$  y  $\beta$  del carbinol 1 (véase apartado 3.1.1.2.) y en los resultados avanzados en el análisis conformacional de los isómeros (1S3S) y (1S3R) de este carbinol 2 a partir de las energías de interacción estérica (véase apartado 2.2.2.).

De acuerdo con los resultados anteriores, en el isómero (1S3S) que se presenta en un único conformero significativo (BIII, figura 14), cada

protón del agrupamiento metilénico,  $H_2$  y  $H_{2'}$ , deben tener una constante de acoplamiento de tipo antiperiplanar -grande- y otra de tipo sinclinal -pequeña-, en lo que se refiere a sus acoplamientos con los protones  $H_1$  y  $H_3$  en posición vecinal, no promediadas debido a la presumible homogeneidad conformacional de este isómero. Los valores de estas constantes de acoplamiento no promediadas deben ser similares a los publicados anteriormente en la bibliografía -tabla 18- para el isómero (1R3R) del 1,3-difenil-4,4-dimetil-1-pentanol (5), carbinol conformacionalmente homogéneo y estructuralmente análogo al carbinol 2 .

Tabla 18



Constante de acoplamiento	<u>SS</u> -1,3-difenil-4,4- -dimetil-1-pentanol (Ar = Ph) (5)	<u>SS</u> -3-fenil-1-mesi- til-4,4-dimetil-1- -pentanol (Ar = Ms) (carbinol <u>2</u> )
$J_{12}$	10.62	11.34
$J_{12'}$	2.29	2.10
$J_{13}$	-0.20	-0.04
$J_{22'}$	-14.23	-14.29
$J_{23}$	3.03	2.78
$J_{23'}$	12.40	12.56

Esta circunstancia se observa precisamente en el espectro del isómero  $\alpha$  -tabla 16-.

Por el contrario el isómero (1S3R) se presenta en tres conformaciones (BX, BXI y BXVII) -figura 14- por lo que las cuatro constantes de acoplamiento de los protones metilénicos  $H_2$  y  $H_2$ , con los protones vecinales  $H_1$  y  $H_3$  ( en el espectro sólo son observables las dos constantes de acoplamiento con el protón  $H_1$  ) deben tener un valor mucho más promediado que en el isómero (1S3S). Así, y por lo que se refiere al sistema rotacional C1-C2, la constante de acoplamiento  $J_{12}$  es de tipo antiperiplanar en los conformeros BX y BXI, y de tipo sinclinal en el conformero BXVII, mientras que la constante de acoplamiento  $J_{12}$  es de tipo sinclinal en los conformeros BX y BXI, y de tipo antiperiplanar en el conformero BXVII. Por ello, y si tenemos en cuenta que no existe un predominio claro de ningún conformero, se puede establecer que las dos constantes de acoplamiento deben tener unos valores muy promediados y muy similares.

Estos tipos de acoplamientos se observan, precisamente en el espectro del isómero  $\beta$  .

Por lo tanto, queda así establecido inequívocamente que al racemato diastereomérico  $\alpha$  le corresponde la configuración relativa (1R3R) (1S3S) y al racemato diastereomérico  $\beta$  la configuración (1R3S) (1S3R).

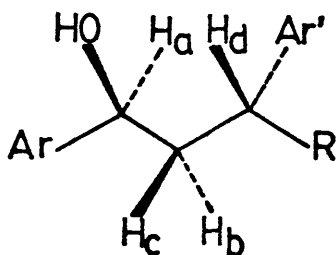
### 3.1.2.3. - Análisis de las constantes de acoplamiento experimentales del isómero (1R3R)(1S3S) .

Los resultados experimentales observados para las constantes de acoplamiento vecinal del isómero (1R3R)(1S3S) del carbinol 2 pueden a-

signarse directamente como valores modelo correspondientes al confórmero BIII, dado que la corrección que cabría considerar si se tuviesen en cuenta - las contribuciones de los confórmeros BII y BIV sería, en el peor de los ca sos, inferior al propio error experimental. Estos valores son prácticamente idénticos a los del isómero (1R3R)(1S3S) del 1, 3-difenil-4, 4-dimetil-1--pentanol (5), compuesto conformacionalmente homogéneo estudiado anteriormente -tabla 18-.

Por ello, se confirman con bastante fiabilidad los valores modelo propuestos anteriormente (5) para llevar a cabo el análisis conformacional y la asignación de configuraciones relativas de carbinoles acíclicos estructuralmente relacionados con los estudiados en la presente memoria y de sistemas acíclicos análogos a los sistemas rotacionales C1-C2 y C2-C3 del carbinol 2 -tabla 19- . Con los datos aportados en la presente memoria se pueden acotar con mayor exactitud los valores modelo propuestos anteriormente (5).

Tabla 19. - Valores modelo propuestos para las constantes de acoplamiento vecinal deducidas del análisis de las constantes de acoplamiento observadas en el isómero RR del 1, 3-difenil-4, 4-dimetil-1-pentanol (Ar=Ph; Ar' =Ph; R=Bu<sup>t</sup>) y en el isómero RR del carbinol 2 (Ar=Ms; Ar' =Ph; R=Bu<sup>t</sup>).



$J_{ac}(\text{Hz})$	$J_{ab}(\text{Hz})$	$J_{cd}(\text{Hz})$	$J_{bd}(\text{Hz})$
$10.9 \pm 0.3$	$2.2 \pm 0.1$	$2.9 \pm 0.1$	$12.5 \pm 0.1$

### 3.1.2.4. - Conclusiones.

Debido a la homogeneidad conformacional del isómero (1R3R)(1S3S) del carbinol 2, contrastada mediante el análisis de los valores experimentales de las constantes de acoplamiento de dicho isómero -tabla 16-, dichos datos se pueden considerar como valores modelo, junto con los aportados anteriormente en la bibliografía (4)(5)-tabla 18-, para llevar a cabo el análisis conformacional de tres series de compuestos acíclicos conformacionalmente heterogéneos, conocidos los parámetros magnéticos protónicos experimentales de los mismos, de los siguientes tipos :

a) Carbinoles de la serie  $\text{ArCHOH-CHR}^1\text{R}^2$

Siendo Ar= arilo;  $\text{R}^1$  = alquilo, hidrógeno;  $\text{R}^2$  = alquilo, hidrógeno

A partir de las constantes de acoplamiento vecinal observadas para el sistema rotacional C1-C2.

b) Hidrocarburos de la serie  $\text{R}^1\text{R}^2\text{CH-CHR}^3\text{R}^4$

Siendo  $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^4$  = alquilo, hidrógeno;  $\text{R}^3$  = alquilo, arilo

A partir de las constantes de acoplamiento vecinal observadas para el sistema rotacional C2-C3.

c) Carbinoles de la serie  $\text{ArCHOH-CHR}^2\text{-CHR}^3\text{R}^4$

Siendo Ar = arilo;  $\text{R}^2, \text{R}^3$  = alquilo, hidrógeno;  $\text{R}^4$  = alquilo, arilo.

A partir de las constantes de acoplamiento vecinal observadas para el sistema rotacional C1-C2 y para el C2-C3.

### 3.2. - Reactivos lantánidos de desplazamiento en $^1\text{H}$ -RMN. Aplicación a la asignación de configuraciones relativas.

#### 3.2.1. - Consideraciones previas .

La asociación de un ión metálico paramagnético con una molécula orgánica, a través de un átomo coordinador que pueda actuar como una base, produce una modificación de la homogeneidad del campo magnético externo, debido a la formación de complejos o quelatos, en las proximidades del ión metálico (29). Los reactivos lantánidos de desplazamiento son ácidos de Lewis y por tanto para que tenga lugar la formación del complejo sustrato-lantánido, la molécula orgánica ha de tener un centro básico, por ejemplo  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{C}=\text{O}$ ,  $-\text{COOR}$ , etc.

El valor del desplazamiento inducido por el lantánido (LIS) se define como la diferencia entre el desplazamiento químico de un núcleo determinado en el sustrato (S) y el desplazamiento químico de dicho núcleo en el complejo lantánido-sustrato (LS) :

$$\Delta = \nu_{\text{LS}} - \nu_{\text{S}} \quad / 32 /$$

donde  $\Delta$  es el desplazamiento inducido observado, y representa la media ponderada de la frecuencia de resonancia en el complejo y en el sustrato no complejoado, ya que el equilibrio entre lantánido y sustrato con el complejo es más rápido que el fenómeno de la  $^1\text{H}$ -RMN.

Se denomina desplazamiento químico inducido límite ( $\Delta_1$ , LIS límite) (30) al desplazamiento inducido en un núcleo en el caso de que el sustrato esté totalmente complejoado por el reactivo,  $\Delta = \Delta_1$  para el com-

plejo LS puro.

Se han descrito diversos métodos (31)(32)(33) para el cálculo del LIS límite, todos ellos proporcionan datos coherentes e interpretables, independientemente de cuales sean el mecanismo de complejación aceptado y el método analítico empleado. Por ello el método más frecuentemente empleado es el más sencillo, consistente en la representación gráfica de  $\Delta$  frente a la relación  $L_o/S_o$  para  $S_o$  constante, siendo  $L_o$  la concentración de reactivo -lantánido y  $S_o$  la concentración de sustrato. La pendiente de la recta resultante de dicha representación gráfica es el valor del parámetro LIS límite.

Para un metal paramagnético el parámetro LIS tiene dos componentes : el dipolar y el de contacto -expresión / 33/ -

$$\Delta = \Delta_{\text{dip}} + \Delta_{\text{cont}} \quad / 33/$$

La expresión que define el LIS dipolar es en su forma más general (34)(35), la siguiente :

$$\Delta_{\text{dip}} = K_{\text{ax}} \left( \frac{3 \cos^2 \theta - 1}{r^3} \right) + K_{\text{no ax}} \left( \frac{\sin^2 \theta \cos 2\omega}{r^3} \right) \quad / 34/$$

Las definiciones de los parámetros que intervienen en esta ecuación se indican en la figura 15, en la que el núcleo metálico constituye el origen de coordenadas del sistema.

Cuando el eje magnético Z coincide con el enlace formado entre el lantánido y el centro de coordinación del sustrato el término no-axial de la ecuación / 34/ es nulo. Esta condición tiene validez general tal como han demostrado diversos autores (34)(36). Asimismo está ampliamente aceptado-



que el LIS de contacto es nulo o despreciable (35).

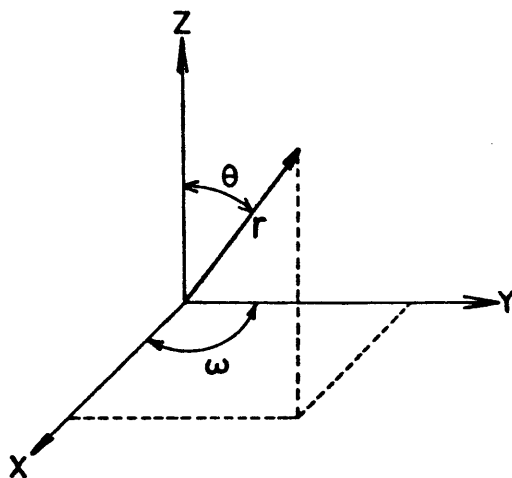


Figura 15

Por ello, las ecuaciones / 33/ y / 34/ quedan reducidas a la ecuación / 35/, denominada ecuación de Mc Connell-Robertson (37).

$$(\Delta_1)_i = K \left( \frac{3 \cos^2 \theta_i - 1}{r_i^3} \right) \quad / 35/$$

donde, el segundo factor del segundo miembro se denomina factor geométrico,  $G_i$ , y K es una constante, propia para cada compuesto.

Se ha empleado con éxito en diversos casos (38) una forma simplificada de la ecuación / 35/ :

$$(\Delta_1)_i = K \frac{1}{r_i^3} \quad / 36/$$

donde la distancia  $r_i$  del lantánido al núcleo considerado se ha estimado a partir de modelos suponiendo una posición razonable para el núcleo de lantánido en el complejo lantánido-sustrato.

Este método ha sido modificado sustituyendo la distancia  $r_i$  por la distancia  $r_i'$  (distancia entre el centro de coordinación y el núcleo de la molécula considerado). Expresando la ecuación de Mc Connell-Robertson simplificada / 36/ en forma logarítmica resulta la expresión / 37/ :

$$\lg (\Delta_1)_i = -3 \lg r_i + \lg K \quad / 37/$$

Sustituyendo  $r_i$  por  $r_i'$  y generalizando el factor 3 por una constante numérica  $a$ , resulta la ecuación / 38/ :

$$\lg (\Delta_1)_i = -a \lg r_i' + \lg K \quad / 38/$$

En general, los valores obtenidos para el parámetro  $a$ , mediante la representación gráfica en escala doble logarítmica de  $(\Delta_1)_i$  frente a  $r_i'$ , son menores que 3, como consecuencia de que la distancia entre el núcleo metálico y el protón considerado siempre es mayor que la distancia entre el centro de coordinación y dicho protón.

Diversos trabajos han demostrado la validez de la aplicación de estas formas simplificadas de la ecuación de Mc Connell-Robertson en diversos problemas de elucidación de cuestiones estereoquímicas (29)(38) - aún cuando no puedan utilizarse para la obtención de valores cuantitativos en el caso de problemas conformacionales.

### 3.2.2. - Aplicación al problema de la asignación de configuraciones relativas.

En el caso de dos compuestos diasteroméricos el factor  $K$  de la ecuación / 35/, no tiene por qué ser idéntico para ambos, ya que dicho factor

depende tanto de la basicidad del centro de coordinación como del impedimento estérico ejercido por los grupos flanqueantes del centro de coordinación - ante la asociación del reactivo lantánido con dicho centro de coordinación.

Para poder realizar la asignación de configuraciones relativas a una pareja de diastereómeros es necesario que concurra una de las dos posibilidades que se indican a continuación :

1) Que los dos diastereómeros presenten uno o más átomos de hidrógeno cuyo factor geométrico,  $G_i$ , sea idéntico en uno y otro diastereómero. En este caso el diastereómero que presente el mayor valor de  $\Delta_1$  para el núcleo considerado será, a igualdad de factores geométricos, el que tenga un mayor valor del factor K, tal como se deduce de la ecuación - / 35/. El estudio del apiñamiento estérico en torno al centro de coordinación decidirá cuál es el diastereómero que debe presentar un mayor valor de K y permitirá la asignación de configuraciones relativas.

Este ha sido el método empleado por diversos autores (39) (40) para la asignación de configuraciones absolutas de carbinos secundarios enantioméricos, con un carbono asimétrico, previa esterificación con el MTPA (41) ópticamente activo, utilizando como reactivo de desplazamiento  $\text{Eu (fod)}_3$ .

2) Que los dos diastereómeros presenten el mismo factor K de la ecuación / 35/, en cuyo caso el diastereómero que para un determinado núcleo presente un mayor valor de  $\Delta_1$  será aquel en el cual dicho núcleo presente un mayor factor geométrico  $G_i$ , y, por tanto, en dicho diastereómero el núcleo considerado se encontrará más cerca del centro de coordinación que en el otro diastereómero.

Este método ha sido el empleado por nosotros para la asignación relativa de configuraciones (1R2R)(1S2S) y (1R2S)(1S2R) a los diastereómeros  $\alpha$  y  $\beta$  del 3-fenil-1-mesitil-2-metil-1-propanol.

3.2.3. - Asignación de configuraciones relativas (1R2R)(1S2S) y (1R2S)(1S2R) a los racematos diastereoméricos  $\alpha$  y  $\beta$  del 3-fenil-1-mesitil-2-metil-1-propanol .

La asignación de configuraciones relativas (1R2R)(1S2S) y (1R2S)(1S2R) a los racematos diastereoméricos  $\alpha$  y  $\beta$  del carbinol 3 se ha llevado a cabo mediante el análisis de los desplazamientos químicos inducidos por el reactivo  $\text{Eu(fod)}_3$  sobre varios protones de dichos diastereómeros. Se eligió este reactivo lantánido de desplazamiento porque diversos estudios (29) han demostrado que es el que provoca mayores variaciones de desplazamiento químico en el caso de moléculas cuyo centro coordinador sea un oxígeno básico, particularmente carbinoles.

En el caso de los isómeros del carbinol 3 no hemos podido seguir la misma metodología utilizada para la asignación de configuraciones relativas a los isómeros correspondientes a los carbinoles 1 y 2 (apartados 3.1.1. y 3.1.2.) porque no se han podido analizar de manera satisfactoria los sistemas  $\text{ABCDX}_3$  constituidos por los protones  $\text{H}_1$ ,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3$  y  $\text{H}_3$ , y el grupo metilo unido al C2 de ambos isómeros -figura 16- para deducir los parámetros magnéticos protónicos correspondientes como consecuencia del solapamiento provocado por los protones de los grupos metilo del agrupamiento mesitilo.

### 3.2.3.1. - Condiciones de registro de los espectros de $^1\text{H}$ -RMN .

Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de ambos diastereómeros se registraron en un espectrómetro Varian A-60, empleando disoluciones en  $\text{Cl}_4\text{C}$  a  $-303^\circ\text{K}$  con tetrametilsilano como referencia interna. Los parámetros magnéticos protónicos resultantes de la medida directa sobre los espectros correspondientes se recogen en la tabla 11 del capítulo tercero. Posteriormente, se fueron añadiendo sucesivamente cantidades pesadas de  $\text{Eu}(\text{fod})_3$ , para conseguir diferentes razones molares lantánido/ carbinol ( $\text{L}_0/\text{S}_0$ ), determinándose el desplazamiento químico inducido,  $\Delta_i$ , para los diversos protones de la molécula para cada relación  $\text{L}_0/\text{S}_0$ . Los resultados observados se recogen en las tablas 20 y 21.

### 3.2.3.2. - Asignación de configuraciones relativas .

En la figura 16 se recogen los confórmeros significativos de los isómeros  $(1\text{R}2\text{R})(1\text{S}2\text{S})$  y  $(1\text{R}2\text{S})(1\text{S}2\text{R})$  del 3-fenil-1-mesitil-2-metil-1-propanol, de acuerdo con el análisis conformacional previo llevado a cabo a partir de las energías de interacción (véase el apartado 2.2.3.), así como la nomenclatura utilizada de aquí en adelante para referirnos a los distintos átomos de hidrógeno y de carbono que constituyen la estructura alifática, con excepción de los que integran el grupo metilo.

En los espectros de ambos isómeros, denominados arbitrariamente  $\alpha$  y  $\beta$ , la asignación de las señales de resonancia a protones es inmediata, excepto en los casos de los protones  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3$  y  $\text{H}_3'$ , debido a la imposibilidad de llevar a cabo un análisis completo de los mismos por el solapamiento provocado por los singletes de los grupos metilo del resto mesitilo.

Tabla 20. - Valores del LIS ( $\Delta_i$ ) sobre el isómero  $\alpha$  del 3-fenil-1-mesitol-2-metil-1-propanol.

Lo/So	$\Delta_i$ (ppm)					
	CH <sub>3</sub> en 2	H <sub>1</sub>	p-CH <sub>3</sub> <sup>a)</sup>	o <sub>1</sub> -CH <sub>3</sub> <sup>a)</sup>	o <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> <sup>a)</sup>	m-H <sup>a)</sup> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <sup>b)</sup>
0	0	0	0	0	0	0
0.22	2.51	1.40	0.17	0.77	1.00	0.38
0.29	3.11	2.14	0.30	1.14	1.37	0.45
0.37	3.81	2.60	0.40	1.50	1.79	0.61
0.42	4.03	2.74	0.42	1.59	1.89	0.73
0.52	4.78	3.57	0.53	1.97	2.27	0.83

a) Señales correspondientes a los diversos protones del grupo mesitilo.

b) Las medidas se han efectuado sobre el centro del multiplete.

Tabla 21 . - Valores del LIS ( $\Delta_i$ ) sobre el isómero  $\beta$  del 3-fenil-1-mesitil-2-metil-1-propanol.

$L_o/S_o$	$\Delta_i$ (ppm)						
	CH <sub>3</sub> en 2	H <sub>1</sub>	P-CH <sub>3</sub> <sup>a)</sup>	O <sub>1</sub> -CH <sub>3</sub> <sup>a)</sup>	O <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> <sup>a)</sup>	m-H <sup>a)</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <sup>b)</sup>
0	0	0	0	0	0	0	0
0.22	0.42	1.40	0.17	0.77	1.00	0.53	0.38
0.29	0.75	2.14	0.30	1.14	1.37	0.75	0.45
0.37	1.14	2.60	0.40	1.50	1.79	0.95	0.61
0.42	1.22	2.74	0.42	1.59	1.89	1.00	0.73
0.52	1.65	3.57	0.53	1.97	2.27	1.23	0.83

a) Señales correspondientes a los diversos protones del grupo mesitilo.

b) Las medidas se han efectuado sobre el centro del multiplete.

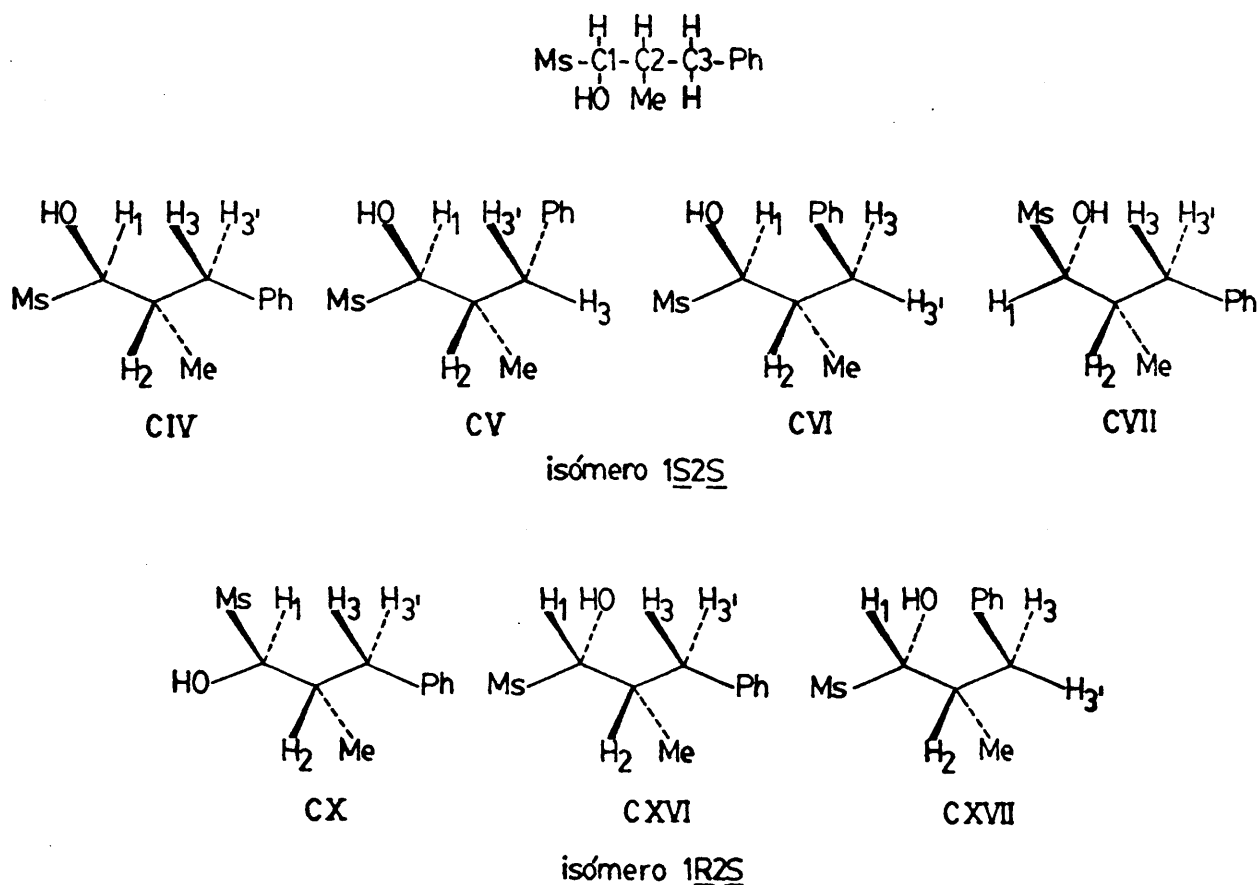


Figura 16

Los parámetros magnéticos protónicos de mayor interés en este estudio son los valores LIS límite  $(\Delta_1)_i$  para los protones  $\text{H}_1$ , metilo unido al C2, los dos metilos orto y el para, así como el hidrógeno meta del grupo mesitilo, y los protones del grupo fenilo unido al C3. Estos valores LIS límite,  $(\Delta_1)_i$ , se obtienen mediante la representación gráfica de los valores  $\Delta_i$  correspondientes -tablas 20 y 21- frente a las diferentes razones molares  $L_0/S_0$ . Los resultados obtenidos mediante un ajuste por mínimos cuadrados de las rectas se recogen en la tabla 22. Los excelentes coeficientes de correlación avalan los análisis efectuados.

Como se puede observar en la tabla 22 los valores del parámetro



Tabla 22. - Valores LIS límite  $(\Delta_1)_i$  y coeficientes de correlación obtenidos para los racematos diastereoméricos  $\alpha$  y  $\beta$  del 3-fenil-1-mesitil-2-metil-1-propanol.

Diastereómero		$(\Delta_1)_i$	Coeficiente de correlación
$\alpha$	CH <sub>3</sub> en 2	9.195	0.991
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>			
$\beta$	CH <sub>3</sub> en 2	3.234	0.983
<hr/>			
$\alpha$ y $\beta$	H <sub>1</sub>	6.832	0.996
	<u>p</u> -CH <sub>3</sub> <sup>a)</sup>	1.050	0.991
	<u>o</u> <sub>1</sub> -CH <sub>3</sub> <sup>a)</sup>	3.856	0.997
	<u>o</u> <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> <sup>a)</sup>	4.448	0.996
	<u>m</u> -H <sup>a)</sup>	2.390	0.997
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <sup>b)</sup>	1.633	0.996

a) Señales correspondientes a los diversos protones del grupo mesitilo.

b) Las medidas se han efectuado sobre el centro del multiplete.

$\Delta_1$  para el protón  $H_1$  y el grupo metilo en para del resto mesitilo de los racematos diastereoméricos  $\alpha$  y  $\beta$  son idénticos. Asimismo, los factores geométricos de ambos agrupamientos son idénticos en ambos diastereómeros - figura 16- por lo que se puede establecer, de acuerdo con la ecuación / 36/ que la constante K tiene que ser idéntica para ambos isómeros.

Para otras señales  $\Delta_1$  será directamente proporcional al factor geométrico,  $G_i$ , por lo que diferentes valores del parámetro  $\Delta_1$  se - corresponderán con distintas geometrías, diferentes posiciones relativas del agrupamiento considerado y el nucleo metálico en cada uno de los isómeros. Este es el caso que se da para los valores de  $\Delta_1$  del grupo metilo en 2.

La introducción de los valores, recogidos en la tabla 22 para  $\Delta_1$  del grupo metilo en 2 en los isómeros  $\alpha$  y  $\beta$ , en la ecuación / 35/ conduce a los siguientes resultados :

$$\Delta_1^\alpha = 9.195 = K (1/r_\alpha^3) \quad / 39/$$

$$\Delta_1^\beta = 3.234 = K (1/r_\beta^3) \quad / 40/$$

por tanto  $r_\beta = 1.42 r_\alpha \quad / 41/$

Mediante la utilización de los modelos Dreiding correspondientes se observa de un modo inequívoco que el grupo metilo unido al C2 se encuentra a una distancia menor respecto al nucleo metálico, y por tanto respecto al grupo OH, en el isómero  $\alpha$  que en el  $\beta$ . Por lo tanto, de acuerdo con el resultado de la ecuación / 41/, la distancia entre el grupo metilo unido al C2 y el nucleo de europio, y, por lo tanto, al centro coordinador del grupo hidroxilo debe ser menor en el isómero  $\alpha$  que en el  $\beta$ .

Mediante la utilización de los modelos Dreiding correspondientes se observa que la distancia entre el grupo metilo unido al C2 y el centro coordinador del grupo hidroxilo es menor en el siómero (1R2S)(1S2R) que en el (1R2R)(1S2S), ya que en el primero se presenta una orientación relativa sinclinal entre dicho grupo metilo y el grupo hidroxilo en todos los conformeros significativos de dicho isómero. Por el contrario, en el isómero - (1R2R)(1S2S) la orientación relativa entre ambos grupos es de tipo antiperiplanar en un 90% (conformeros CIV, CV y CVI -figura 16-) y de tipo sinclinal en el conformero CVII.

Por lo tanto, se puede establecer inequívocamente que al racema to diastereomérico  $\alpha$  le corresponde la configuración relativa (1R2S)(1S2R) y al  $\beta$  la configuración relativa (1R2R)(1S2S).

#### 3.2.4. - Validez de la ecuación de Mc Connell-Robertson simplificada para los casos estudiados en la presente memoria .

Para comprobar la validez de la ecuación de Mc Connell-Robertson / 36/ para los casos estudiados en la presente memoria, se ha llevado a cabo la representación gráfica de dicha ecuación en su forma logarítmica / 38/ . Debido a la dificultad de conocer las distancias lantánido-protón,  $r_i$ , se han empleado las distancias  $r_i^{\text{OH-protón}}$  medidas sobre modelos Dreiding -tabla 23, figura 17- y expresadas en Å. No se han considerado los valores correspondientes al  $H_1$  debido a que al ser el protón más cercano al centro de coordinación será el que esté más influenciado por el ángulo  $\theta$  y la simplificación, en este caso, presentará una mayor desviación.

Tabla 23

	$\lg (\Delta_1)_i$	$\lg r'_i$
$(\text{CH}_3 \text{ en } 2)_\alpha$	0.9633	0.4624
$(\text{CH}_3 \text{ en } 2)_\rho$	0.5092	0.5682
$p\text{-CH}_3$	0.0212	0.8129
$o_1\text{-CH}_3$	0.5866	0.6021
$o_2\text{-CH}_3$	0.6484	0.4914
$m\text{-H}$	0.3784	0.7160
$\text{C}_6\text{H}_5$	0.2122	0.7782

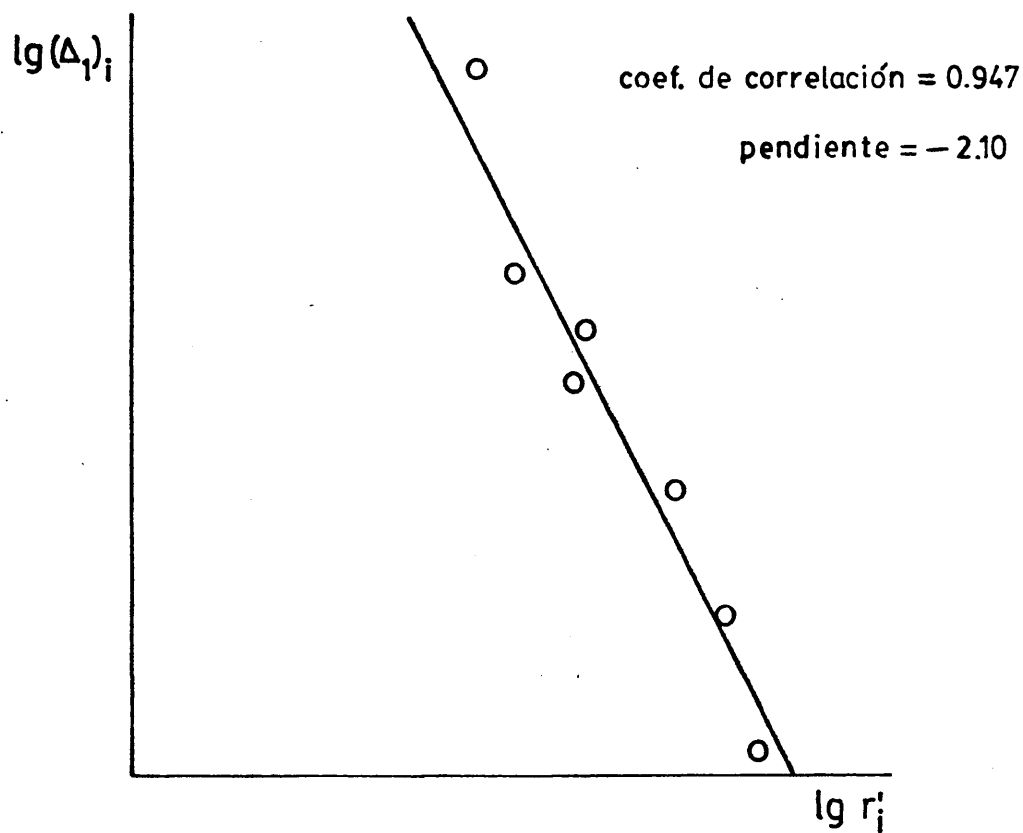


Figura 17

### 3.2.5. - Conclusiones .

Una vez estudiados los antecedentes bibliográficos relacionados con la asignación de configuraciones mediante la utilización de reactivos lantánidos de desplazamiento (véase apartado 3.2.1. ) podemos indicar que la asignación de configuraciones relativas (1R2R)(1S2S) y (1R2S)(1S2R) a los racematos diastereoméricos  $\alpha$  y  $\beta$  del 3-fenil-1-mesitil-2-metil-1-propanol llevada a cabo en esta memoria mediante el análisis de los desplazamientos químicos inducidos en presencia del reactivo  $\text{Eu(fod)}_3$ , es el primer caso estudiado de asignación de configuraciones relativas de carbinos acíclicos diastereoméricos con dos carbonos asimétricos.

## BIBLIOGRAFIA

1. - H. Günther. "NMR Spectroscopy". Ed. John Wiley and Sons. Ltd. (1980)
2. - A. García Martínez y R. Pérez-Ossorio. An. Quim., 65, 791 (1969).
3. - C. Alvarez Ibarra, F. Fernández González, M.L. Quiroga y J. Santoro. An. Quim., 74, 449 (1978).
4. - F. Fernández González, R. Pérez-Ossorio y M. Rico Sarompas. An. Quim., 70, 524 (1974).
5. - C. Alvarez Ibarra, F. Fernández González y M. Rico Sarompas. An. Quim., 71, 314 (1975).
6. - C. Alvarez Ibarra, M.S. Arias Pérez, F. Fernández González y M. Rico Sarompas. Org. Mag. Res., 10, 251 (1977).
7. - E.L. Eliel, N.L. Allinger, S.J. Angyal y G.A. Morrison. "Conformational Analysis". Interscience Publishers, New York (1965).
8. - M. Hanack. "Conformational Theory". Academic Press, New York (1965).
9. - A.B. Dempster, K. Price y N. Sheppard. Chem. Commun., 457 (1968).
10. - N.L. Allinger, M.A. Miller, F.A. Van Catledge y J.A. Hirsch. J. Am. Chem. Soc., 89, 4345 (1967).
11. - W.J. Orville-Thomas. "Internal rotation in molecules". Interscience Publishers, New York (1974). pag. 385.
12. - M.S. Newmand. "Steric Effects in Organic Chemistry". Wiley, New York, (1956). pag. 523.
13. - K.B. Wiberg. J. Am. Chem. Soc., 87, 1070 (1965).
14. - J.B. Hendrickson. J. Am. Chem. Soc., 89, 7036 (1967).
15. - M.L. Quiroga. Tesis doctoral. Madrid (1973).
16. - K.S. Pitzer. Advan. Chem. Phys., 2, 59 (1959).
17. - T.L. Hill. J. Chem. Phys., 16, 399 (1948).

18. - H.B. Kagan. "Determination of Configurations by Spectrometric Methods". Georg. Thieme Publishers Stuttgart (1977).
19. - S. Weinstein y N.J. Holness. J. Am. Chem. Soc., 77, 5562 (1955).
20. - E.L. Eliel y C.A. Luckach. J. Am. Chem. Soc., 79, 5986 (1957).
21. - H.S. Gutowsky, G.G. Belford y P.E. Mc Mahon. J. Chem. Phys., 36, 3353 (1962).
22. - F. Heatley y G. Allen. Mol. Phys., 16, 77 (1969).
23. - M.L. Jackman y S. Sternhell. "Application of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry" 2 Ed., Pergamon Press, Oxford (1969).
24. - M. Karplus. J. Chem. Phys., 30, 11 (1959).
25. - M. Karplus. J. Am. Chem. Soc., 85, 2870 (1963).
26. - a) N.S. Bhacca y D.H. Williams. "Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry" Holden-Day, San Francisco (1964) pag. 49.  
b) N.S. Bhacca y D.H. Williams. J. Am. Chem. Soc., 86, 2742 (1964).
27. - C.K. Ingold. "Structure and Mechanism in Organic Chemistry" Ed. Cornell University Press. 2 Ed. (1969) pag. 2.
28. - R.N. Johnson y N.V. Riggs. Tetrahedron Letters, 5119 (1967).
29. - O. Hofer. "Topics in Stereochemistry" vol. 9 pag. 111.
30. - B.L. Shapiro y M.D. Johnston. J. Am. Chem. Soc., 94, 8185 (1975).
31. - D.E. Williams. Tetrahedron Letters, 1345 (1972).
32. - A.D. Trifunac y J.J. Katz. J. Am. Chem. Soc., 96, 5233 (1974).
33. - J.J. Cawley y D.V. Petrocine. Org. Mag. Res., 6, 544 (1974).
34. - W.D. Horrocks y J. P. Sipe. J. Am. Chem. Soc., 93, 6800 (1971).
35. - R.E. Cramer, R. Dubois y K. Seft. J. Am. Chem. Soc., 96, 4125 (1974).
36. - G.E. Hawkes, D. Leibfritz, D.W. Roberts y J. D. Roberts. J. Am. Chem. Soc., 95, 1659 (1973).

37. - H.M. Mc Connell y R.E. Robertson. J.Chem. Phys., 29, 1361 (1958).
38. - A.F. Cockerill, G.L.O. Davies, R.C. Harden y D.M. Rackham.  
Chem. Rev., 73, 553 (1973).
39. - Y. Fujiko y Y. Shozo. Tetrahedron Letters, 4085 (1977).
40. - H.L. Goering, J.N. Eikenberry, G.S. Koerner y C.J. Latimer.  
J. Am. Chem. Soc., 96, 1493 (1974).
41. - J.A. Dale, D.L. Duli y H.S. Mosher. J. Org. Chem., 34, 2543 (1969).

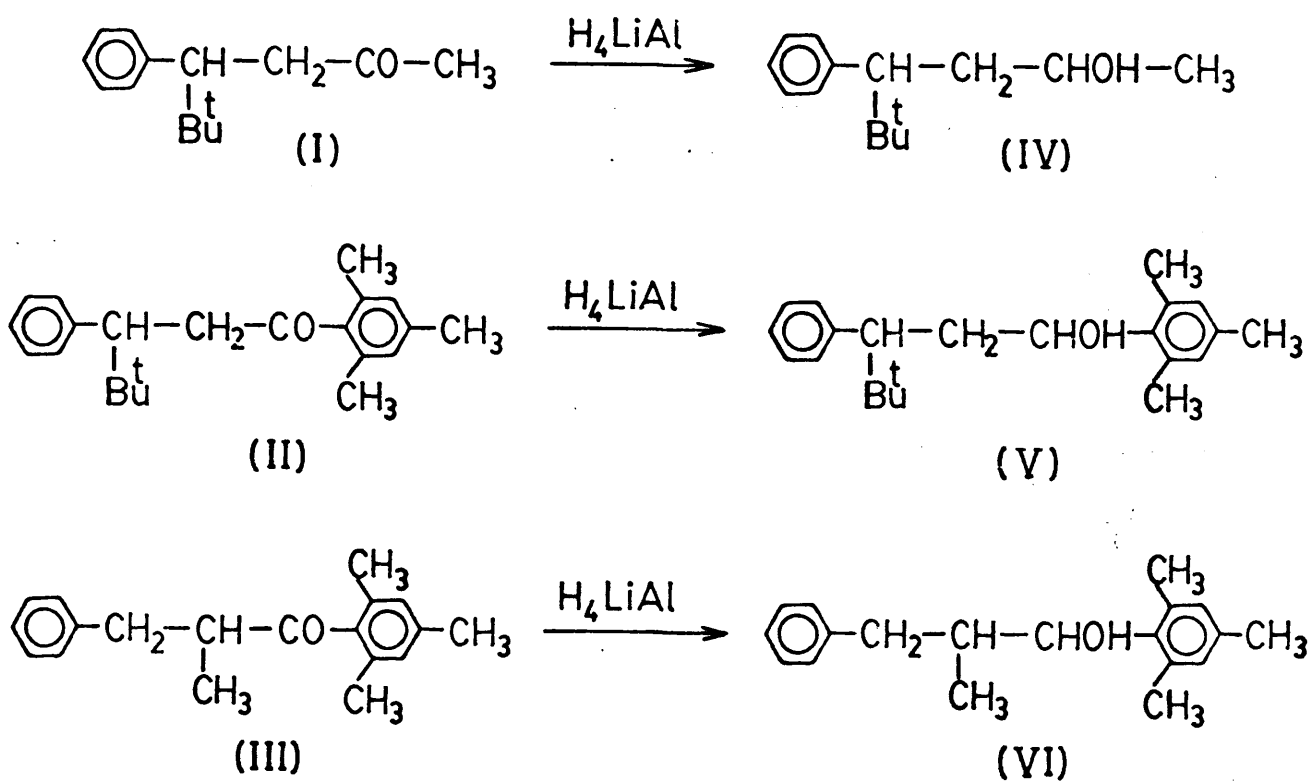


### CAPITULO III

Síntesis, resolución y valoración de los diastereómeros  
(RR)(SS) y (RS)(SR) del 4-fenil-5, 5-dimetil-2-hexanol;  
3-fenil-1-mesitil-4, 4-dimetil-1-pentanol y 3-fenil-1-me  
sitil-2-metil-1-propanol.

## 1. - SINTESIS .

En el presente trabajo se ha llevado a cabo la síntesis de 4-fenil-5, 5-dimetil-2-hexanona (I), 3-fenil-1-mesitil-4, 4-dimetil-1-pentanona (II) y 3-fenil-1-mesitil-2-metil-1-propanona (III) y su posterior reducción con tetrahidruroaluminato de litio conducente a 4-fenil-5, 5-dimetil-2-hexanol (IV), 3-fenil-1-mesitil-4, 4-dimetil-1-pentanol (V) y 3-fenil-1-mesitil-2-metil-1-propanol (VI), respectivamente.



Esquema 1

### 1.1. - Preparación de 4-fenil-5, 5-dimetil-2-hexanona (I).

Se obtuvo por adición de cloruro de terciobutilmagnesio a 4-fenil-3-buten-2-ona, asequible comercialmente. El procedimiento habitual descrito en (1)(2)(3) se modificó utilizando : una gran dilución de magnesiano (0.5M), relación de magnesiano a compuesto carbonílico (2.5:1), - adición del compuesto carbonílico a 0°C y posterior calefacción para obtener el producto termodinámicamente más estable.

El crudo de reacción analizado por CGL\* estaba constituido, por dos productos, de tiempos de retención 9.6 min y 13.6 min, en las proporciones del 86% y 14%, respectivamente, que se identificaron como 4-fenil-5, 5-dimetil-2-hexanona (I) (tiempo de retención 9.6 min) y 5-fenil-2, 2, 3-trimetil-3-pentanol (VII) (tiempo de retención 13.6 min).

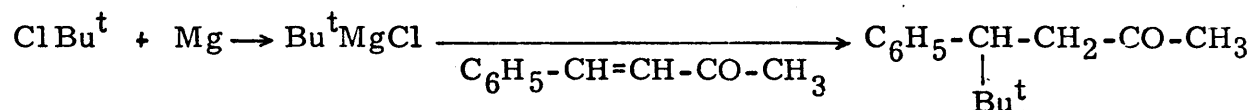
La separación de los productos (I) y (VII) se encuentra descrita por diversos autores como un proceso difícil por métodos convencionales, así se ha llevado a cabo por procedimientos químicos (1) (3) y por métodos físicos (4) con grandes pérdidas de rendimiento en producto puro ( $\leq 30\%$ ). En nuestro caso la separación se llevó a cabo mediante la eliminación del compuesto hidrofílico con el reactivo de Luckas, obteniendo un rendimiento en producto puro del 35%.

La 4-fenil-5, 5-dimetil-2-hexanona (I) se identificó por microanálisis, IR y RMN.

---

\* Columna : UCC al 10% sobre Chromosorb W-AW (60-80 mesh). Longitud 2 m., diámetro externo 1/8 de pulgada; temperatura de la columna 180°C.

Experimental :



M 92.5    24.3

146

204

En un matraz de dos bocas, provisto de agitación magnética, refrigerante de reflujo y embudo de adición, con todas las salidas protegidas por tubos de cloruro cálcico, se pusieron 6.1 g (0.25 at-g) de limaduras de magnesio y 50 ml de éter anhidro\*, recientemente destilado sobre  $\text{H}_4\text{LiAl}$ ; sobre el se añadieron lentamente 23.13 g de cloruro de terciobutilo\*\* disueltos en 450 ml de éter anhidro.

Una vez terminada la adición se mantuvo la agitación durante media hora, y, a continuación, se añadieron 14.6 g (0.1 moles) de 4-fenil-3-buten-2-ona disueltos en 100 ml de éter anhidro, manteniendo una temperatura de  $0^\circ\text{C}$ . Una vez terminada la adición, se mantuvo la agitación a  $0^\circ\text{C}$  durante tres horas; por último se continuó la agitación durante una hora a temperatura de reflujo del éter dietílico para completar la reacción.

La hidrólisis se llevó a cabo con una disolución saturada de cloruro amónico, se separó la capa orgánica y la acuosa se extrajo repetidas veces con éter dietílico. Los extractos etéreos se lavaron con una disolución saturada de cloruro sódico hasta neutralidad y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. El éter se eliminó a vacío obteniéndose 20 g.

---

\* Purificado según A.I. Vogel (2) pag 163.

\*\* Destilado sobre anhídrido fosfórico p. eb.  $49^\circ\text{C}$ .

El bruto de reacción se añadió, con agitación, sobre una disolución de 30 g de  $\text{Cl}_2\text{Sn}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  en 20 ml de ácido clorhídrico concentrado, se mantuvo la agitación durante quince minutos. Se diluyó con 500 ml de éter etílico y se lavó con una disolución al 10% de ácido clorhídrico hasta eliminar las sales de estaño, a continuación se lavó con una disolución saturada de cloruro sódico hasta neutralidad y el extracto orgánico se secó sobre sulfato magnésico anhidro.

El disolvente se eliminó a vacío y el aceite resultante se sometió a destilación fraccionada a presión reducida, obteniéndose 7 g de cetona pura (p. eb.  $78-80^\circ\text{C}/0.1\text{ mm Hg}$ ) (p. f.  $61-2^\circ\text{C}$ ).

Microanálisis calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}$  : 83.30%C; 9.86%H.

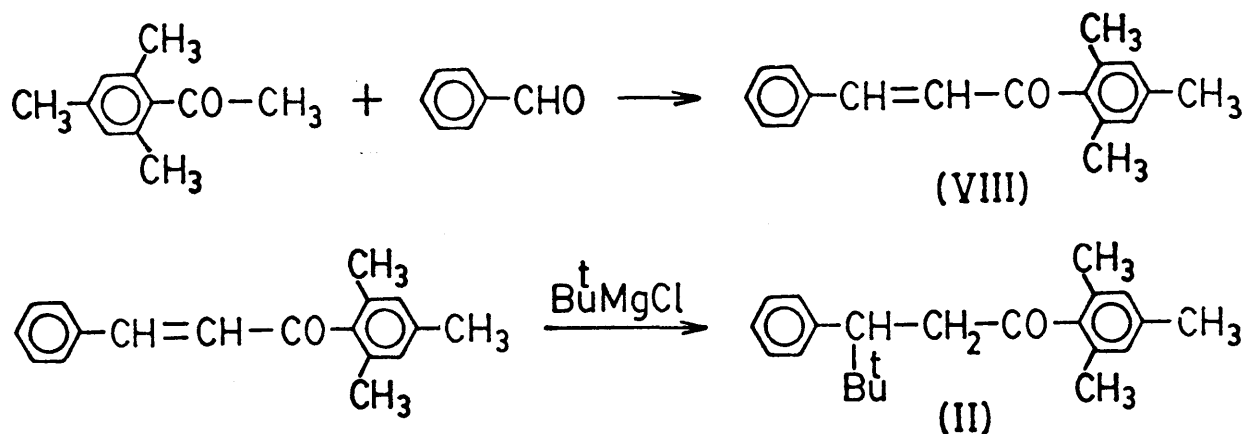
Hallado : 82.17%C; 9.78%H.

IR (BrK) :  $\nu_{\text{max}} 1715\text{ cm}^{-1}$ .

RMN ( $\text{Cl}_4\text{C}/\text{TMS}$ ) : 0.82 (s, 9H); 1.80 (s, 3H); 2.73 (m, 3H); 7.0 (s, 5H).

### 1.2. - Síntesis de 3-fenil-1-mesitil-4,4-dimetil-1-pentanona (II).

Se siguió la secuencia sintética descrita en el esquema 2, que es la habitual para compuestos relacionados (2)(5).

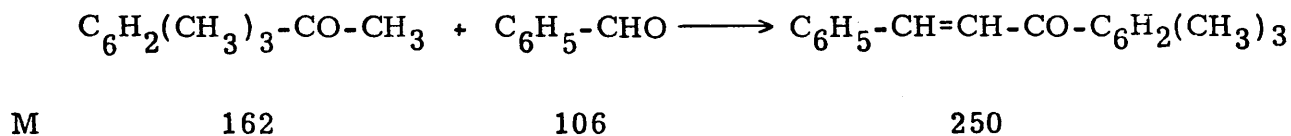


### Esquema 2

### 1.2.1. - Preparación de 3-fenil-1-mesitil-2-propen-1-ona (VIII).

Se obtuvo por condensación de Claisen-Schmidt siguiendo un procedimiento análogo al descrito para la condensación de benzaldehído y acetofenona (6).

## Experimental :



En un matraz de dos bocas, provisto de agitación magnética, -  
termómetro y embudo de adición, se pusieron 10.24 g (0.256 moles) de -  
hidróxido sódico disueltos en 92 ml de agua destilada y 57 ml de etanol; una

vez enfriada la disolución con un baño de hielo se adicionó sobre ella 32.4 g (0.20 moles) de trimetilacetofenona y posteriormente 21.2 g (0.20 moles) de benzaldehído, recién destilado sobre hidroquinona.

La mezcla de reacción se agitó durante cinco horas, manteniendo la temperatura entre 15 y 30°C; pasado este tiempo se observó la aparición de dos fases que se separaron en un embudo de decantación. La fase acuosa se extrajo repetidas veces con éter etílico, los extractos etéreos se reunieron con la fase orgánica, se lavaron con una disolución saturada de cloruro sódico y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se eliminó a vacío obteniéndose un crudo de reacción de 55 g.

La recrystalización de etanol-agua del crudo de reacción condujo a la obtención de 40 g de 3-fenil-1-mesitil-2-propen-1-ona (VIII) (Rend. 80% p.f. 55-7°C).

IR (BrK) :  $\nu_{\max}$  1690  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN ( $\text{Cl}_4\text{C}$ /TMS)  $\delta$  : 2.07 (s, 6H); 2.18 (s, 3H); 6.6 (s, 2H); 6.72 (d, 1H,  $J=6\text{Hz}$ ); 7.07 (m, 6H).

#### 1.2.2. - Obtención de 3-fenil-1-mesitil-4,4-dimetil-1-pentanona (II).

Se realizó mediante la reacción de condensación de cloruro de terciobutilmagnesio con 3-fenil-1-mesitil-2-propen-1-ona.

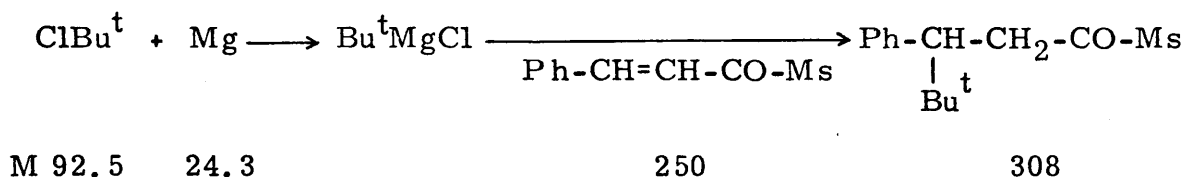
El procedimiento seguido es el habitual para este tipo de reacciones (1)(2)(3)(5). El análisis por CGL\* de la mezcla de reacción evidenció

---

\*Columna: UCC al 10% sobre Chromosorb W-AW (60-80 mesh). Longitud 2m; diámetro externo 1/8 pulgada; temperatura de la columna 220°C.

que ésta se hallaba compuesta por dos productos : el de menor tiempo de retención (52 min) en una proporción del 20%, identificado como el producto - de partida (VIII) y el de mayor tiempo de retención (60 min), la cetona (II) en una proporción del 80%.

#### Experimental :



En un matraz de dos bocas, provisto de agitación magnética, refrigerante de reflujo y embudo de adición, con todas las salidas protegidas por tubos de cloruro cálcico, se pusieron 4.37 g (0.18 at-g) de limaduras - de magnesio y 20 ml de éter anhidro\*, recientemente destilado sobre  $\text{H}_4\text{LiAl}$ . Sobre esta suspensión se añadieron lentamente 16.65 g (0.18 moles) de - cloruro de terciobutilo\*\* disueltos en 180 ml de éter anhidro. Una vez terminada la adición, se mantuvo agitándose la mezcla durante media hora y, a continuación, se añadieron 15 g (0.06 moles) de 3-fenil-1-mesitil-2-propen-1-ona disueltos en 50 ml de éter anhidro, a temperatura ambiente. Terminada la adición se mantuvo la mezcla a reflujo, con agitación, durante 5 horas.

La hidrólisis se llevó a cabo con una disolución saturada de cloruro amónico. Se separó la capa orgánica y la acuosa se extrajo repetida-

---

\* Purificado según A.I. Vogel (2), pag. 163.

\*\* Destilado sobre anhídrido fosfórico p.eb. 49°C.



mente con éter dietílico. Los extractos etéreos se lavaron con una disolución de cloruro sódico hasta neutralidad y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. El éter se eliminó a vacío obteniéndose 18 g de crudo de reacción.

El producto se cromatografió en una columna de gel de sílice\*, empleando una relación de gel de sílice a productos (20:1) y utilizando como eluyente éter de petróleo-éter etílico (95:5). Se obtuvieron 6 g de producto cromatográficamente puro (p.f. 74-59°C).

Microanálisis calculado para  $C_{22}H_{28}O$  : 85.66 %C; 9.15 %H.

Hallado : 85.57 %C; 9.58 %H.

IR (BrK) :  $\nu_{\max}$  1690  $\text{cm}^{-1}$ .

UV (EtOH) :  $\lambda_{\max}$  249 nm (3300)

RMN ( $\text{Cl}_4\text{C}$  / TMS)  $\delta$  : 0.9 (s, 9H); 1.83 (s, 6H); 2.22 (s, 3H); 3.1 (m, 3H);  
6.67 (s, 2H); 7.15 (s, 5H).

---

\*Gel de sílice para cromatografía de columna. Tamaño de grano : 70-230 mesh. ASTM E. Merck A.G. Darmstadt.

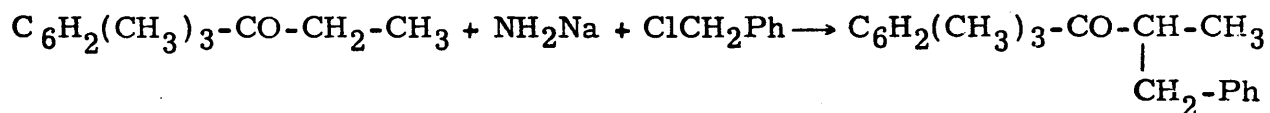
### 1.3. - Obtención de 3-fenil-1-mesitil-2-metil-1-propanona (III).

Se eligió como método de síntesis la  $\alpha$  -bencilación de la 1-mesitil-1-propanona, empleando como base amiduro sódico y como disolvente - benceno. El procedimiento operatorio fué el descrito en (7)(8) para la obtención de 3-fenil-2-metil-1-tolil-1-propanonas.

La posibilidad de aparición del producto de dibencilación puede - minimizarse por adición del enolato sobre la cantidad estequiométrica de a- gente alquilante, como ha sido descrito con anterioridad en procesos relacionados (9).

El análisis de la mezcla de reacción por CGL\* puso de manifies- to la presencia de dos productos. Uno de ellos, resultó ser la cetona sin convertir (15%). El segundo producto, una vez aislado y purificado por cromatografía en columna se identificó mediante microanálisis, IR y RMN como la - 3-fenil-1-mesitil-2-metil-1-propanona (III).

#### Experimental :



M	176	39	126.5	266
---	-----	----	-------	-----

En un matraz, provisto de agitación magnética y refrigerante de reflujo, con salida protegida por un tubo de hidróxido potásico, se introdu-

---

\* Columna UCC al 10% sobre Chromosorb W-AW (60-80 mesh). Longitud 2 m; diámetro externo 1/8 de pulgada; temperatura de la columna 200°C.

jeron 8.97 g (0.23 moles) de amiduro sódico y 200 ml de benceno\* anhidro; sobre esta mezcla se añadieron 26.4 g (0.15 moles) de 1-mesitilpropanona y la mezcla se mantuvo a reflujo durante seis horas, hasta que el desprendimiento de amoníaco resultó despreciable.

La suspensión del enolato se transvasó a un embudo de adición - en atmósfera de nitrógeno y, desde éste, fué añadida gota a gota a un matraz conteniendo 21.50 g (0.17 moles) de cloruro de bencilo, recientemente destilado sobre anhídrido fosfórico a presión reducida. Terminada la adición, la mezcla se mantuvo a reflujo durante cuatro horas. El contenido del matraz - se vertió sobre hielo, se separó la capa orgánica y la fase acuosa se extrajo repetidas veces con benceno. El extracto orgánico se lavó con una disolución saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El benceno se eliminó a vacío obteniéndose 40 g de residuo orgánico.

Este crudo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice\*\*, empleando una relación de gel de sílice a producto (20:1) y utilizando como eluyente la mezcla benceno-éter de petróleo (75:25). Se obtuvieron finalmente 19 g de 3-fenil-1-mesitil-2-metil-1-propanona cromatográficamente pura.

Microanálisis calculado para  $C_{19}H_{22}O$  : 85.66 %C; 8.32 %H.

Hallado : 85.78 %C; 8.18 %H.

IR (entre ventanas) :  $\nu_{\max}$  1690  $\text{cm}^{-1}$ .

---

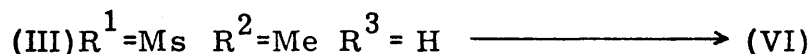
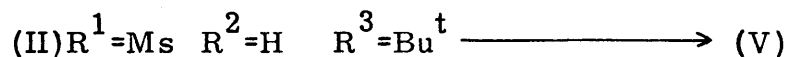
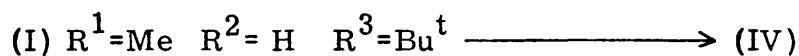
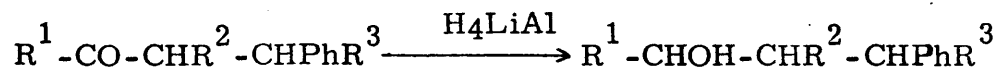
\* Purificado según A. I. Vogel (2) pag. 173.

\*\* Gel de sílice para cromatografía de columna. Tamaño de grano : 70-230 mesh. ASTM E. Merck A.G. Darmstadt.

UV (EtOH) :  $\lambda_{\text{max}}$  249 nm (3595).

RMN(Cl<sub>4</sub>C/ TMS)  $\delta$  : 1.00 (d, 3H J=7Hz); 2.05 (s, 6H); 2.18 (s, 3H); 2.36-  
3.26 (m, 3H); 6.60 (s, 2H); 6.98 (s, 5H).

1.4. - Preparación de las mezclas de carbinos diastereómeros : 4-fenil-5,5-dimetil-2-hexanol (IV); 3-fenil-1-mesitil-4,4-dimetil-1-pentanol (V) y 3-fenil-1-mesitil-2-metil-1-propanol (VI) .



Las reacciones de reducción, encaminadas a la obtención de las mezclas de carbinos para su posterior valoración, se llevaron a cabo a 30°C empleando una disolución de tetrahidruroaluminato de litio en éter dietílico preparada según se describe en (10) y valorada mediante el método descrito por Felkin (11).

La cetona se añadió sobre la disolución de tetrahidruroaluminato de litio ( $8 \cdot 10^{-2}$  M) utilizando cantidades proporcionales a 3 moles de disolución por mol de cetona, y la mezcla de reacción se mantuvo con agitación durante 1 hora. Pasado este tiempo se procedió a la hidrólisis en medio básico. Se extrajo la mezcla de reacción con éter dietílico y los extractos etéreos se lavaron con una disolución saturada de cloruro sódico y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro.

En los tres casos el rendimiento obtenido fué cuantitativo. El análisis de los crudos de reacción por CGL\* demostró que estaban consti-

---

\*Condiciones de valoración de los diastereómeros.

tuidos, en todos los casos, por la mezcla de carbinos diastereómeros.

En la obtención de los mismos carbinos en cantidades suficientes para resolver subsiguientemente su separación y asignación de configuraciones relativas se utilizaron las condiciones habituales de reducción, con exceso de tetrahidruroaluminato de litio en suspensión etérea (2)(5)(8). El método operatorio es totalmente análogo al previamente detallado para la reducción en solución.

En todos los casos la conversión fué del 100% y el rendimiento superior al 90%.

## 2. - RESOLUCION .

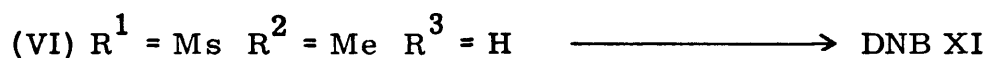
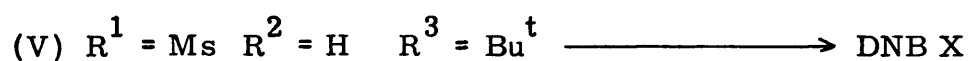
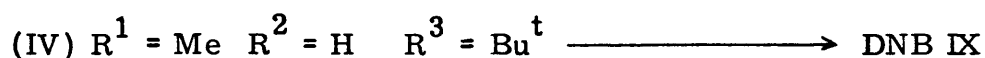
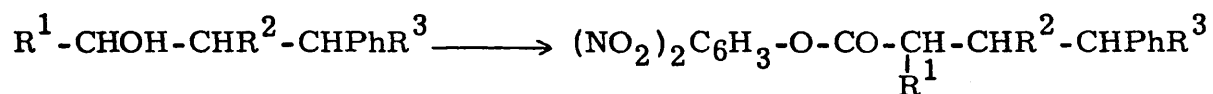
En la bibliografía se encuentran descritos numerosos casos de separación de carbinos diastereómeros acíclicos por diversos métodos, como son : recristalización fraccionada de ellos o de sus derivados y cromatografía, en sus diversas modalidades, de ellos o sus derivados. No obstante no existen criterios a priori que nos permitan decidir sobre uno u otro método. En cada caso es preciso remitir la validez de la elección a los resultados obtenidos.

En nuestros casos la separación se abordó, en principio, a través de los 3, 5-dinitrobenzoatos correspondientes, debido a que se habían obtenido excelentes resultados en casos estructuralmente referibles (2)(5)(12).

Una vez obtenidos los 3, 5-dinitrobenzoatos se probó su separación por cromatografía en columna, para lo cual previamente se llevó a cabo el estudio de su comportamiento en capa fina. En el caso de los 3-fenil-1-mesitil-4, 4-dimetil-1-pentanol (V) y en el de los 3-fenil-1-mesitil-2-metil-1-propanol (VI) no se observaron indicios de separación en ninguno de los sistemas eluyentes ensayados. Según esto, se procedió a separarlos por recristalización fraccionada, pese a ser ésta una técnica muy tediosa.

Los 3, 5-dinitrobenzoatos de 4-fenil-5, 5-dimetil-2-hexanol se resuelven totalmente en cromatografía en capa fina, por lo cual se procedió a su separación preparativa en columna. Debido a la poca reproducibilidad de las condiciones al pasar de la cromatografía en capa fina a la cromatografía en columna, no se llegó a obtener una separación completa, pero si un enriquecimiento tal que permitió la obtención de ambos diastereómeros puros - en una sola recristalización, a partir de las fracciones enriquecidas.

2.1. - Obtención de los 3, 5-dinitrobenzoatos de (2R4R)(2S4S) y (2R4S)(2S4R)-4-fenil-5, 5-dimetil-2-hexanol (DNB IX); de (1R3R)(1S3S) y (1R3S)(1S3R)-3-fenil-1-mesitil-4, 4-dimetil-1-pentanol (DNB X) y de (1R2R)(1S2S) y (1R2S)(1S2R)-3-fenil-1-mesitil-2-metil-1-propanol (DNB XI).



Se llevó a cabo según el procedimiento general descrito para este tipo de reacciones (13). Los tiempos de reacción y los rendimientos obtenidos se recogen en la tabla 1.

Tabla 1

	DNB IX	DNB X	DNB XI
tiempo de reacción (h)	3.5	6.0	6.0
rendimiento (%)	90	98	95



### Experimental :

En un matraz de 250 ml de capacidad, provisto de agitación magnética y refrigerante de reflujo con su salida protegida por un tubo de cloruro cálcico, se pusieron cantidades proporcionales a 0.03 moles de la mezcla de carbinos diastereómeros, 0.075 moles de cloruro de 3,5-dinitrobenzoilo\* y 0.30 moles de piridina anhidra\*\*. La mezcla se mantuvo a reflujo con agitación durante un tiempo comprendido entre 3 y 6 horas (tabla 1), se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadieron 60 ml de benceno y 20ml de una disolución al 10% de ácido sulfúrico. La mezcla se mantuvo a reflujo con agitación durante media hora y a continuación se extrajo con benceno.

Los extractos bencénicos se lavaron con una disolución al 10% de ácido sulfúrico, con una disolución saturada de bicarbonato sódico y, finalmente, con una disolución saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se secó sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se eliminó a vacío.

---

\* Sintetizado según (13).

\*\* Purificada según A.I. Vogel pag. 175.

2.2. - Resolución de los 3, 5-dinitrobenzoatos de (2R4R)(2S4S) y (2R4S)(2S4R)  
4-fenil-5, 5-dimetil-2-hexanol (DNB IX).

De los distintos sistemas eluyentes ensayados para la separación de los 3, 5-dinitrobenzoatos de 4-fenil-5, 5-dimetil-2-hexanol  $\alpha$  y  $\beta$  el que permite una mayor resolución es la mezcla éter de petróleo : éter etílico - en las proporciones 95 : 5.

En vista de este resultado se procedió a la separación de los diastereómeros  $\alpha$  y  $\beta$  por cromatografía en columna de gel de sílice\* empleando una relación de gel de sílice a producto de 20 : 1 en peso y usando como sistema eluyente el arriba mencionado. Se obtuvieron fracciones con distintas proporciones de diastereómeros, las primeras enriquecidas en el DNB IX  $\alpha$  y las últimas en el DNB IX  $\beta$  .

Por recristalización de metanol destilado de dichas fracciones enriquecidas se obtuvieron 1.7 g del DNB IX  $\alpha$  (p.f. 102-30°C) y 1.6 g del DNB IX  $\beta$  (p.f. 78-80°C).

Microanálisis calculado para  $C_{21}H_{24}O_6N_2$  : 63.01 %C; 6.04 %H; 7.00 %N.

Hallado DNB IX  $\alpha$  : 63.03 %C; 5.87 %H; 7.72 %N.

Hallado DNB IX  $\beta$  : 63.04 %C; 6.00 %H; 7.14 %N.

Los espectros IR de ambos diastereómeros se registraron en las mismas condiciones, presentando los mismos máximos de absorción característicos, según se detallan en la tabla 2.

---

\* Gel de sílice para cromatografía en columna. Tamaño de grano 70-230 mesh. ASTM E. Merck A.G. Darmstadt.

Los espectros de RMN de protón se describen en la tabla 3.

Tabla 2. - Máximos de absorción característicos de los espectros IR de los 3, 5-dinitrobenzoatos de los isómeros  $\alpha$  y  $\beta$  de 4-fenil-5, 5-dimetil-2-hexanol (DNB IX).<sup>a)</sup>

Máximo de absorción (cm <sup>-1</sup> )	Intensidad	Asignación	
		Tipo de vibración	Grupo funcional
3100	fuerte	tensión C-H	Sistemas aromáticos
3020	media	tensión C-H	
1600	débil	tensión C=C	
880	media	flexión C-H	
710	media	flexión C-H	
2960	fuerte	tensión C-H	Grupos terciobutilo y metilo
2900-2850	media	tensión C-H	
1390	media	flexión C-H	
1725	m. fuerte	tensión C=O	Grupo éster
1280	m. fuerte	tensión C-O	
1170	fuerte	tensión C-O	
1550	m. fuerte	tensión N-O	Grupos NO <sub>2</sub> aromáticos
1350	m. fuerte	tensión N-O	

a)

Muestra en suspensión de BrK.

Aparato : Perkin-Elmer, modelo 257. Espectros 1 y 3.

Tabla 3. - Espectros de  $^1\text{H}$ -RMN del 3, 5-dinitrobenzoato de 4-fenil-5, 5-dimetil-2-hexanol. a)



F                      D   B                      C                      C                      A                      F

Asignación	Multiplicidad	Intensidad	Desplazamiento $\delta$			
			Isómero $\alpha$		Isómero $\beta$	
A	singlete	9H	0.72		0.90	
B	doblete <sup>b)</sup>	3H	1.32		1.32	
C	multiplete	3H	1.7-2.5		1.8-2.7	
D	multiplete <sup>c)</sup>	1H	5.03		4.87	
E	singlete	5H	6.93		6.97	
F-o	multiplete <sup>c)</sup>	2H	8.47		8.73	
F-p	multiplete <sup>c)</sup>	1H	8.87		8.97	

a) Muestra disuelta en tetracloruro de carbono. Referencia interna TMS. Aparato : Varian A60.  
Espectros 2 y 4.

b)  $J = 7.0 \text{ Hz.}$

c) Medido en el centro de gravedad del multiplete.

2.3. - Resolución de los 3,5-dinitrobenzoatos de (1R3R)(1S3S) y (1R3S)(1S3R)  
3-fenil-1-mesitil-4,4-dimetil-1-pentanol (DNB X) .

Los 3,5-dinitrobenzoatos de 3-fenil-1-mesitil-4,4-dimetil-1-pentanol (DNB X) se separaron por recristalización fraccionada. Previamente se realizaron ensayos de solubilidad con los siguientes resultados :

Soluble en frío : Tetracloruro de carbono, acetato de etilo, cloroformo y ben  
ceno.

Insoluble en frío y soluble en caliente : Eter de petróleo, metanol y etanol.

De estos tres últimos disolventes el que da lugar a los cristales mejor formados es el metanol, por tanto, fué éste el disolvente empleado - para la separación.

Primeramente se obtuvieron 1.6 g del DNB X  $\alpha$  (p.f. 179-80°C) en forma de prismas amarillos. De las aguas madres, por evaporación y su  
cesivas recristalizaciones de metanol, se obtuvieron 2.3 g del DNB X  $\beta$  -  
(p.f. 139-40°C) en forma de agujas blancas.

Los espectros IR de ambos diastereómeros presentan las mismas frecuencias de los máximos de absorción característicos, salvo para la ten  
sión C=O -tabla 4-. En la tabla 5 se recogen los espectros de RMN de protón.

Microanálisis calculado para  $C_{29}H_{32}O_6N_2$  : 69.02 %C; 6.82 %H; 5.92 %N.

Hallado DNB X  $\alpha$  : 68.98 %C; 6.59 %H; 5.68 %N.

Hallado DNB X  $\beta$  : 68.74 %C; 6.34 %H; 6.01 %N.

Tabla 4. - Máximos de absorción característicos de los espectros IR de los 3, 5-dinitrobenzoatos de los isómeros  $\alpha$  y  $\beta$  de 3-fenil-1-metil-4, 4-dimetil-1-pentanol (DNB X).<sup>a)</sup>

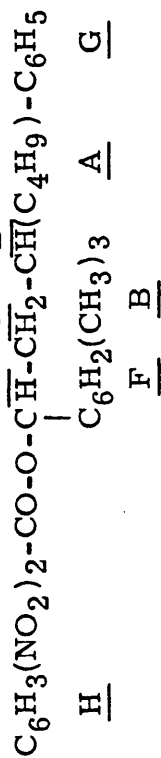
Máximo de absorción ( $\text{cm}^{-1}$ )	Intensidad	Asignación	
		Tipo de vibración	Grupo funcional
3100	fuerte	tensión C-H	
3010	media	tensión C-H	
1600	débil	tensión C=C	Sistemas
890	media	flexión C-H	aromáticos
710	media	flexión C-H	
2960	fuerte	tensión C-H	Grupos
2900-2860	media	tensión C-H	terciobutilo
1390	débil	flexión C-H	y metilos
1730	m. fuerte	tensión C=O $\alpha$	
1710	m. fuerte	tensión C=O $\beta$	Grupo
1280	m. fuerte	tensión C-O	éster
1170	fuerte	tensión C-O	
1550	m. fuerte	tensión N-O	Grupos $\text{NO}_2$
1345	m. fuerte	tensión N-O	aromáticos

a)

Muestra en suspensión BrK.

Aparato : Perkin-Elmer, modelo 257. Espectros 5 y 7.

Tabla 5. - Espectros de  $^1\text{H}$ -RMN del 3, 5-dinitrobenzoato de 3-fenil-1-mesitil-4, 4-dimetil-1-pentanol. a)



Asignación	Multiplicidad	Intensidad	Desplazamiento $\delta$	
			Isómero $\alpha$	Isómero $\beta$
A	singlete	9H	0.97	0.87
B-o	singlete	6H	2.20	2.40
B-p	singlete	3H	2.27	2.25
C-D	multiplete	3H	1.87-3.22	2.20-3.05
E	multiplete <sup>b)</sup>	1H	6.00	6.53
F	singlete	2H	6.77	6.83
G	multiplete <sup>b)</sup>	5H	7.23	7.12
H-o		2H		8.67
H-p	multiplete <sup>b)</sup>	1H	9.20	9.09

a)

Muestra disuelta en deuterocloroformo. Referencia interna TMS. Aparato : Varian A-60. Espectros 6 y 8.

b)

Medido en el centro de gravedad del multiplete.

2.4. - Resolución de los 3,5-dinitrobenzoatos de (1R2R)(1S2S) y (1R2S)(1S2R)  
3-fenil-1-mesitil-2-metil-1-propanol (DNB XI) .

La elección del disolvente adecuado para llevar a cabo la resolución por recristalización fraccionada de los 3,5-dinitrobenzoatos de 3-fenil-1-mesitil-2-metil-1-propanol (DNB XI), se efectuó a partir de las siguientes pruebas de solubilidad :

Soluble en frio : Acetato de etilo, benceno, cloroformo y tetracloruro de carbono.

Insoluble en frio y soluble en caliente : Eter de petróleo, metanol y etanol.

Se eligió como disolvente idóneo el etanol debido a que a partir de él tiene lugar la formación de los mejores cristales.

Primeramente se obtuvieron 1.2 g del DNB XI  $\alpha$  (p.f. 158-9°C) en forma de agujas blancas. De las aguas madres por evaporación y sucesivas recristalizaciones de etanol se obtuvieron 1.3 g del DNB XI  $\beta$  (p.f. 147-8°C) en forma de prismas amarillos.

Microanálisis calculado para  $C_{26}H_{26}N_2O_6$  : 67.51 %C; 5.66 %H; 6.05%N.

Hallado DNB XI  $\alpha$  : 67.46 %C; 5.17 %H; 5.97 %N.

Hallado DNB XI  $\beta$  : 67.23 %C; 5.29 %H; 5.86 %N.

Los espectros IR y de RMN de protón quedan recogidos en las tablas 6 y 7 respectivamente.



**Tabla 6. - Máximos de absorción característicos de los espectros IR de los 3, 5-dinitrobenzoatos de los isómeros  $\alpha$  y  $\beta$  de 3-fenil-1-mesitol-2-metil-1-propanol (DNB XI).<sup>a)</sup>**

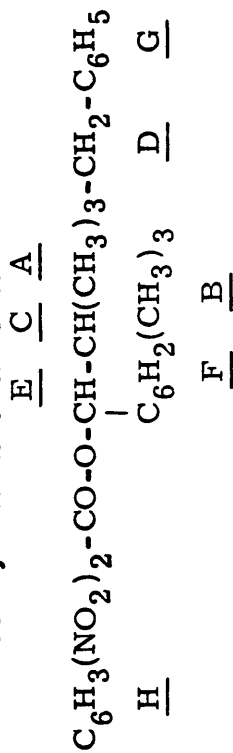
Máximo de absorción (cm <sup>-1</sup> )	Intensidad	Asignación	
		Tipo de vibración	Grupo funcional
3100	media	tensión C-H	Sistemas aromáticos
3020	débil	tensión C-H	
1600	débil	tensión C=C	
870	media	flexión C-H	
720	fuerte	flexión C-H	
2970	fuerte	tensión C-H	Grupos metilo
2940-2820	media	tensión C-H	
1380	media	flexión C-H	
1730	m. fuerte	tensión C=O	Grupo éster
1280	m. fuerte	tensión C-O	
1170	fuerte	tensión C-O	
1550	m. fuerte	tensión N-O	Grupos NO <sub>2</sub> aromáticos
1345	m. fuerte	tensión N-O	

a)

Muestra en suspensión de BrK.

Aparato : Perkin-Elmer, modelo 257. Espectros 9 y 11.

Tabla 7. - Espectros de  $^1\text{H}$ -RMN del 3, 5-dinitrobenzoato de 3-fenil-1-mesitil-2-metil-1-propanol.<sup>a)</sup>



Asignación	Multiplicidad	Intensidad	Desplazamiento $\delta$	
			Isómero $\alpha$	Isómero $\beta$
A	dobleto <sup>b)</sup>	3H	0.75	1.03
B-p	singlete	3H	2.15	2.20
B-o	singlete	6H	2.45	2.53
C-D	multiplete	3H	1.70-3.06	1.70-3.36
E	dobleto <sup>c)</sup>	1H	6.15	6.15
F	singlete	2H	6.65	6.65
G	multiplete	5H	6.70-7.03	6.38-7.16
H	multiplete	3H	8.55-8.80	8.80

a) Muestra disuelta en deuterocloroformo. Referencia interna TMS. Aparato : Varian A-60.  
Espectros 10 y 12.

b)  $J = 6.0 \text{ Hz.}$

c)  $J = 10.0 \text{ Hz.}$

## 2. 5. - Saponificación de los 3, 5-dinitrobenzoatos .

Los 3, 5-dinitrobenzoatos (DNB IX  $\alpha$  y  $\beta$  ; DNB X  $\alpha$  y  $\beta$  y DNB XI  $\alpha$  y  $\beta$  ) separados mediante las técnicas expuestas en los apartados 2.2, 2.3 y 2.4 se saponificaron para regenerar los carbinos correspondientes, hirviendo a reflujo durante setenta horas, cantidades proporcionales a 1 mmol de éster, 4 mmoles de hidróxido sódico, 4 mmoles de hidróxido potásico, 4 ml de agua destilada y 4 ml de etanol destilado, para asegurar un medio fuertemente básico (mecanismo  $B_{AC}2$ ). A continuación la mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico y los extractos etéreos se lavaron con una disolución saturada de cloruro sódico hasta neutralidad. Se dejaron secar sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se eliminó a vacío.

### 2. 5. 1. - 4-fenil-5, 5-dimetil-2-hexanol (IV).

Los diastereómeros  $\alpha$  y  $\beta$  de 4-fenil-5, 5-dimetil-2-hexanol se obtuvieron mediante la saponificación (véase apartado 2. 5. ) de los DNB IX  $\alpha$  y  $\beta$  respectivamente. Se purificaron por percolación en una columna de gel de sílice usando como eluyente cloruro de metileno destilado. Se obtuvieron ambos carbinos con un rendimiento del 100% según se comprobó por CGL (véase condiciones de valoración).

Los espectros IR de ambos diastereómeros se recogen en la tabla 8. Los espectros de  $^1H$ -RMN se han descrito en el apartado correspondiente a asignación de configuraciones (capítulo segundo).

**Tabla 8. - Máximos de absorción característicos de los espectros IR de los isómeros  $\alpha$  y  $\beta$  de 4-fenil-5, 5-dimetil-2-hexanol.<sup>a)</sup>**

Máximo de absorción (cm <sup>-1</sup> )	Intensidad	Asignación	
		Tipo de vibración	Grupo funcional
3070 3045	débil	tensión C-H	Sistema arómico
3020	media	tensión C-H	
1590	débil	tensión C=C	
720	media	flexión C-H	
700	m. fuerte	flexión C-H	
2950	m. fuerte	tensión C-H	Grupos terciobutilo y metilo
2900	media	tensión C-H	
2860	media	tensión C-H	
1390	media	flexión C-H	
1360	fuerte	flexión C-H	
3610 3580	media (aguda)	tensión O-H libre	Grupo hidroxilo isómero $\alpha$
3450, 3350	media (ancha)	tensión O-H asociado	
3610	media (aguda)	tensión O-H libre	Grupo hidroxilo isómero $\beta$
3450	media (ancha)	tensión O-H asociado	

a)

Muestra disuelta en tetracloruro de carbono.

Aparato : Perkin-Elmer, modelo 257. Espectros 13 y 15.

### 2.5.2. - 3-fenil-1-mesitil-4,4-dimetil-1-pentanol (V).

Los diastereómeros  $\alpha$  y  $\beta$  de 3-fenil-1-mesitil-4,4-dimetil-1-pentanol se obtuvieron mediante la saponificación, en las condiciones descritas en 2.5., de los DNB X  $\alpha$  y  $\beta$  respectivamente. Se purificaron por percolación en una columna de gel de sílice, usando como eluyente cloruro de metileno destilado. Se obtuvieron ambos carbinos con un rendimiento del 100% según se comprobó por CGL.

Los espectros IR de ambos isómeros se recogen en la tabla 9. Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN se han descrito en el apartado correspondiente a asignación de configuraciones (capítulo segundo).

Tabla 9. - Máximos de absorción característicos de los espectros IR de los isómeros  $\alpha$  y  $\beta$  de 3-fenil-1-mesitil-4,4-dimetil-1-pentanol.<sup>a)</sup>

Máximo de absorción (cm <sup>-1</sup> )	Intensidad	Asignación	
		Tipo de vibración	Grupo funcional
3080, 3060	débil	tensión C-H	Sistemas aromáticos
3030	media	tensión C-H	
1610	débil	tensión C=C	
850	media	flexión C-H	
720	media	flexión C-H	
700	media	flexión C-H	
2960	m. fuerte	tensión C-H	Grupos terciobutilo y metilos
2930	fuerte	tensión C-H	
2860	media	tensión C-H	
1390	débil	flexión C-H	
1365	media	flexión C-H	
3620, 3560	débil	tensión O-H	Grupo hidroxilo isómero $\alpha$
	(aguda)	libre	
3460	media	tensión O-H	
	(ancha)	asociado	
3620, 3520	débil	tensión O-H	Grupo hidroxilo isómero $\beta$
	(aguda)	libre	
3350	media	tensión O-H	
	(ancha)	asociado	

a)

Muestra disuelta en tetracloruro de carbono.

Aparato : Perkin-Elmer, modelo 257. Espectros 17 y 19.

### 2.5.3. - 3-fenil-1-mesitil-2-metil-1-propanol (VI).

Los diastereómeros  $\alpha$  y  $\beta$  de 3-fenil-1-mesitil-2-metil-1-propanol se obtuvieron mediante saponificación de los DNB XI  $\alpha$  y  $\beta$  en las condiciones descritas en 2.5. Se purificaron por percolación en una columna de - gel de sílice, usando como eluyente cloruro de metileno destilado, se obtuvieron ambos carbinos con un rendimiento del 100% y su pureza resultó ser - del 100% según se comprobó por RMN (ver condiciones de valoración).

Los espectros IR y de  $^1\text{H}$ -RMN de ambos isómeros se recogen en las tablas 10 y 11, respectivamente.

**Tabla 10. - Máximos de absorción característicos de los espectros IR de los isómeros  $\alpha$  y  $\beta$  de 3-fenil-1-mesitil-2-metil-1-propanol.<sup>a)</sup>**

Máximo de absorción (cm <sup>-1</sup> )	Intensidad	Asignación	
		Tipo de vibración	Grupo funcional
3080, 3050	débil	tensión C-H	Sistemas aromáticos
3020	media	tensión C-H	
1600, 1610	media	tensión C=C	
850	media	flexión C-H	
700	media	flexión C-H	
2950	m. fuerte	tensión C-H	Grupos metilo
2920	m. fuerte	tensión C-H	
2840	fuerte	tensión C-H	
1370	media	flexión C-H	
3540	media	tensión O-H	Grupo hidroxilo
	(aguda)	libre	
3420	fuerte	tensión O-H	
	(ancha)	asociado	

a)

Muestra disuelta en tetracloruro de carbono.

Aparato : Perkin-Elmer, modelo 257. Espectros 21 y 23.



Tabla 11.- Espectros de  $^1\text{H}$ -RMN del 3-fenil-1-metil-2-metil-1-propanol.<sup>a)</sup>



F   B   E   C   A   D   G

Asignación	Isómero $\alpha$			Isómero $\beta$		
	$\delta$ (ppm)	Multiplicidad	J(Hz)	$\delta$ (ppm)	Multiplicidad	J(Hz)
A	0.48	doblete	$J_{AC}=6.0$	0.91	doblete	$J_{AC}=6.0$
B-p	2.15	singlete		2.13	singlete	
B-o	2.31	singlete		2.26	singlete	
C-D	1.76-3.43	multiplete		1.20-3.00	multiplete	
E	4.69	doblete	$J_{EC}=9.0$	4.56	doblete	$J_{EC}=8.0$
F	6.60	singlete		6.53	singlete	
G	7.06	multiplete <sup>b)</sup>		6.86	multiplete <sup>b)</sup>	

a) Muestra disuelta en tetracloruro de carbono. Referencia interna TMS. Aparato : Varian A-60  
Espectros 22 y 24.

b) Medido en el centro de gravedad del multiplete.

### 3. - VALORACION .

#### 3.1. - Valoración por cromatografía gas-líquido.

La técnica de cromatografía gas-líquido (CGL) es un método de valoración que posee una gran precisión, no obstante presenta el inconveniente de su empirismo, debido al gran número de variables que influyen en la separación de los diastereómeros (fase estacionaria, soporte utilizado, flujo de gas portador, temperatura de la columna etc. ).

La aplicabilidad de esta técnica para la valoración se basa en la relación directa que existe entre las áreas o las alturas de los picos del cromatograma y las cantidades inyectadas de los componentes respectivos, teniendo en cuenta el factor de respuesta de cada uno de ellos. En esta técnica, se pueden presentar dos casos límites de resolución :

1) Picos perfectamente separados (resolución igual a la unidad).

En este caso la valoración puede realizarse directamente por medida del área de los picos, una vez conocidos los factores de respuesta de cada componente.

2) Picos parcialmente resueltos (resolución menor que la unidad).

En este caso el solapamiento mútuo de los picos hace necesario realizar un calibrado de la columna en las condiciones empleadas, mediante la utilización de mezclas sintéticas de composición conocida.

En dos de nuestros casos se ha elegido este método para la valoración por existir antecedentes bibliográficos (14) y experiencia directa en nuestro Departamento (2)(5)(12) para sustratos referibles.

### 3.1.1. - Valoración de 4-fenil-5, 5-dimetil-2-hexanol.

De acuerdo con los antecedentes de casos similares (2)(5)(12)(14), se eligió como fase estacionaria Polisuccinato de butanodiol (BDS) al 10% en peso sobre Chromosorb W-AW (60-80 mesh). En esta columna se consiguió resolución total, por lo que se procedió a la valoración por medida directa - del área de los picos. Previamente, mediante la inyección de una mezcla sin tética de composición conocida, se comprobó que el factor de respuesta de un diastereómero frente al otro era igual a la unidad.

Tabla 12. - Condiciones utilizadas para la valoración de los diastereómeros del 4-fenil-5, 5-dimetil-2-hexanol.

---

Aparato :                    Perkin-Elmer, SIGMA 3 acoplado a un microprocesa-  
                                  dor SIGMA 10.

Detector :                  Ionización de llama

Temperatura del detector :            250°C

Temperatura de la cámara de inyección :    250°C

Columna :

Longitud :                  0.90 m

Diámetro externo :    1/4 pulgada

Relleno :

Fase estacionaria :            BDS al 10%

Soporte :                      Chromosorb W-AW (60-80 mesh)

Gas portador :                Nitrógeno

Flujo :                        63 ml/min

Temperatura de la columna :    126°C

Relación de tiempos de retención :    1.23

---

Analizada, en las condiciones expuestas en la tabla 13, la mezcla de diastereómeros obtenida por reducción con tetrahidruroaluminato de litio de 4-fenil-5, 5-dimetil-2-hexanona se encontró que contenía un 57.7 ± 0.5% del diastereómero denominado β .

### 3.1.2. - Valoración de 3-fenil-1-mesitil-4, 4-dimetil-1-pentanol.

Como en el caso descrito en el apartado anterior se consiguieron óptimos resultados utilizando Polisuccinato de butanodiol (BDS) al 10% en pe sobre Chromosorb W-AW (60-80 mesh). La técnica cuantitativa empleada, fué la medida directa del área de los picos, una vez comprobado que el factor de respuesta relativo de los carbinos diastereoméricos era la unidad.

Tabla 13. - Condiciones utilizadas para la valoración de los diastereómeros del 3-fenil-1-mesitil-4, 4-dimetil-1-pentanol.

---

Aparato :	Perkin-Elmer, SIGMA 3 acoplado a un microprocesa
	dor SIGMA 10
Detector :	Ionización de llama
Temperatura del detector :	250°C
Temperatura de la cámara de inyección :	250°C
Columna :	
Longitud :	0.90 m
Diámetro externo :	1/ 4 pulgada
Relleno :	
Fase estacionaria :	BDS al 10%
Soporte :	Chromosorb W-AW (60-80 mesh)
Gas portador :	Nitrógeno
Flujo :	63 ml/ min
Temperatura de la columna :	178°C
Relación de tiempos de retención :	1.12

---

Analizada en la condiciones expuestas en la tabla 13, la mezcla de diastereómeros obtenida por reducción con tetrahidruroaluminato de litio de 3-fenil-1-mesitil-4,4-dimetil-1-pentanona se encontró el diastereómero denominado β en un 53.6±0.5 %.

### 3.2. - Valoración por $^1\text{H}$ -RMN.

La técnica de valoración mas generalmente utilizada después de la cromatografía gas-líquido, es la espectroscopía de  $^1\text{H}$ -RMN. Para poder utilizar este método deben concurrir las siguientes circunstancias :

- 1) Que exista una perfecta separación de la señal de cada uno de los diastereómeros en la zona del espectro elegida para valorar.
- 2) Que corresponda la señal elegida al máximo número de protones.

En el tercero de los casos objeto de nuestro estudio se ha elegido esta técnica, debido a las dificultades que presentaba la cromatografía gas-líquido, y al hecho de que este método ha dado excelentes resultados en ca sos análogos (8)(15).

#### 3.2.1. - Valoración de 3-fenil-1-mesitil-2-metil-1-propanol.

En este caso se presenta una zona de neta resolución para la resonancia de los tres protones correspondientes al grupo metilo en el C2 de la molécula.

La ampliación de esta zona del espectro y su repetida integración; así como el cálculo por triangulación del área de las señales, ha permitido deducir la composición de la mezcla diastereomérica.

Las señales clave para el diastereómero  $\alpha$  aparecen a 0.48 ppm y para el diastereómero  $\beta$  a 0.91 ppm.

Analizada la mezcla de carbinos diastereoméricos obtenida por reducción con tetrahidruroaluminato de litio de 3-fenil-1-mesitil-1-propanona se encontró una composición en el diastereómero denominado β de un - 63 ± 2%.



## BIBLIOGRAFIA.

- 1.- E.P. Kholer, J. Am. Chem. Soc., 38, 511 (1907).
- 2.- C. Alvarez Ibarra, M.S. Arias Pérez y F. Fernández González. An. Quim., 75, 707 (1979).
- 3.- C.F. Koelsch. J. Am. Chem. Soc., 65, 1640 (1943).
- 4.- Y. Maroni-Barnaud y P. Maroni. Compt. Rend., 254, 2360 (1962).
- 5.- C. Alvarez Ibarra, F. Fernández González y R. Pérez-Ossorio. An. Quim., 71, 412 (1975).
- 6.- H. Gilman y A.H. Blatt. "Síntesis Orgánicas". Ed. Gustavo Gili, 2 ed. Barcelona (1950). Tomo I pag. 74.
- 7.- A. Gossauer y R. Pérez-Ossorio. An. de la Real Soc. de Fis. y Quim. 59-B, 185 (1963).
- 8.- F. Fernández González, R. Pérez-Ossorio y M.L. Quiroga Feijoo. An. Quim., 70, 917 (1974).
- 9.- J.A. Cereceda Pérez, R. Pérez-Ossorio y M.L. Quiroga Feijoo. An. Quim., 75, 349 (1979).
- 10.- M.D. Romero. Trabajo sin publicar.
- 11.- H. Felkin. Bull. Soc. Chim. France, 18, 347 (1951).
- 12.- F. Fernández González y R. Pérez-Ossorio. An. Quim., 69, 101 (1973).
- 13.- A.I. Vogel "Practical Organic Chemistry", Ed. Longmans, Green and Co. 3 ed. London (1964) pag. 262.
- 14.- M.J. Brienne, C. Quannes y J. Jacques. Bull. Soc. Chim. France, 35, 1036 (1968).
- 15.- A.I. Blanche, F. Fernández González, R. Pérez-Ossorio y J. Plumet. An. Quim., 74, 70 (1978).

## RESUMEN Y CONCLUSIONES

## RESUMEN Y CONCLUSIONES.

Ha sido medida la inducción asimétrica en las reducciones con tetrahidruroaluminato de litio de ( $\pm$ )-4-fenil-5, 5-dimetil-2-hexanona, ( $\pm$ )-3-fenil-1-mesitil-4, 4-dimetil-1-pentanona y ( $\pm$ )-3-fenil-1-mesitil-2-metil-1-propanona, siguiendo el método experimental que comprende cuatro etapas :

1. - Síntesis de los compuestos carbonílicos racémicos.

2. - Reducción de las cetonas con exceso de tetrahidruroaluminato de litio y valoración de las mezclas de reacción por métodos espectroscópicos ( $^1\text{H}$ -RMN) ó cromatográficos (CGL).

3. - Resolución de las mezclas de carbinoles diastereoméricos mediante la recristalización fraccionada de sus 3, 5-dinitrobenzoatos y sub-siguiente hidrólisis básica de los ésteres.

4. - Asignación de configuraciones (RR, SS) y (RS, SR) de cada estereoisómero haciendo uso del análisis conformacional previo, basado en las interacciones inestabilizantes de origen estérico, y del conocimiento de sus parámetros diferenciales de resonancia magnética nuclear de protón.

Las principales conclusiones que se pueden extraer de los datos así obtenidos, son las siguientes :

1. - La inducción asimétrica encontrada ha sido racionalizada en todos los casos mediante el método de Pérez-Ossorio, utilizando como modelo físico un estado de transición parecido a reactivos, es decir, de tipo trigonal.

2. - La estereoselectividad observada en la reducción de ( $\pm$ )-3-fenil-1-mesitil-2-metil-1-propanona es sensiblemente mayor (63% de carbinol RR, SS) que la obtenida por otros autores en sustratos con el mismo resto quiral (1-fenil y 1-tolil cetonas) que conducen como máximo al 49% del carbinol estereoanálogo. La influencia de dos grupos metilo en orto parece ser definitiva tanto en la distribución conformacional del sustrato como en la pérdida de conjugación del mismo, factores ambos que han sido tenidos en cuenta para la racionalización del resultado.

3. - Asimismo, en este trabajo se ha comparado la influencia del grupo sustituido en el átomo de C1 sobre la estereoselectividad de la reducción de cetonas  $\beta$  -asimétricas. Así se ha observado idéntica inducción asimétrica en la reacción de ( $\pm$ )-3-fenil-1-mesitil-4,4-dimetil-1-pentanona y de ( $\pm$ )-4-fenil-5,5-dimetil-2-hexanona con tetrahidruroaluminato de litio. El resultado, sólo un 7% de exceso diastereomérico, es algo menor que el observado en la 1-fenil-cetona análoga y mucho más pequeña que la obtenida para la 1-terciobutil-cetona de la misma serie (35%). En todos los casos el sentido de la inducción es idéntico para todos los términos comparados, surgiendo el punto crítico, de la influencia estérica, en la terciobutilcetona.

4. - Los resultados semicuantitativos deducidos del análisis conformacional, mediante la consideración de energías de interacción de origen estérico, de los diastereómeros RR y RS de los carbinoles, 4-fenil-5,5-dimetil-2-hexanol, 1, 3-fenil-1-mesitil-4,4-dimetil-1-pentanol, 2, y 3-fenil-1-mesitil-2-metil-1-propanol, 3, permiten afirmar que los isómeros 2R 4S del carbinol 1 y 1R 3R del carbinol 2 son practicamente monoconformacionales, mientras que los restantes isómeros están formados por una mezcla de dos (isómero 1R2R del carbinol 3) ó tres confórmeros (isómero 2R4R del carbinol 1 e isómeros 1R3S y 1R2S de los carbinoles 2 y 3) en los

que predomina significativamente uno de ellos en todos los casos, excepto en el isómero  $1R3S$  del carbinol 2 en el que se presenta una heterogeneidad acusada en la que predominan dos confórmeros. Estas conclusiones se confirman mediante el análisis conformacional llevado a cabo a partir de las constantes de acoplamiento vecinal observadas correspondientes.

5. - El análisis conformacional llevado a cabo mediante el estudio de las constantes de acoplamiento vecinal observadas en los carbinoles 4-fenil-5, 5-dimetil-2-hexanol, 1, y 3-fenil-1-mesitil-4, 4-dimetil-1-pentanol, 2, permite afirmar que los racematos diastereoméricos ( $2R4S$ ,  $2S4R$ ) del carbinol 1 y ( $1R3R$ ,  $1S3S$ ) del carbinol 2 son conformacionalmente homogéneos por lo que las constantes de acoplamiento vecinal de los mismos se pueden considerar como valores modelo para llevar a cabo el análisis conformacional de tres series de compuestos acíclicos conformacionalmente heterogéneos :

a) Carbinoles de la serie  $R^1CHOH-CHR^2R^3$  (isómero  $2R4S$ ,  $2S4R$  del carbinol 1) y  $ArCHOH-CHR^2R^3$  (isómero  $1R3R$ ,  $1S3S$  del carbinol 2), a partir de las constantes de acoplamiento vecinal de los sistemas rotacionales C2-C3 y C1-C2 de los carbinoles 1 y 2, respectivamente.

b) Hidrocarburos de la serie  $R^1R^2CH-CHR^3R^4$ , a partir de las constantes de acoplamiento vecinal de los sistemas rotacionales C3-C4 y C2-C3 de los carbinoles 1 y 2, respectivamente.

c) Carbinoles de las series  $R^1CHOH-CHR^2-CHR^3R^4$  y  $ArCHOH-CHR^2-CHR^3R^4$ , a partir de las constantes de acoplamiento vecinal de los sistemas rotacionales C2-C3 y C3-C4 del carbinol 1, y C1-C2 y C2-C3 del carbinol 2.

Asimismo, se han confirmado los valores modelo propuestos anteriormente dentro de nuestro grupo de trabajo en casos similares a los estudiados en la presente memoria.

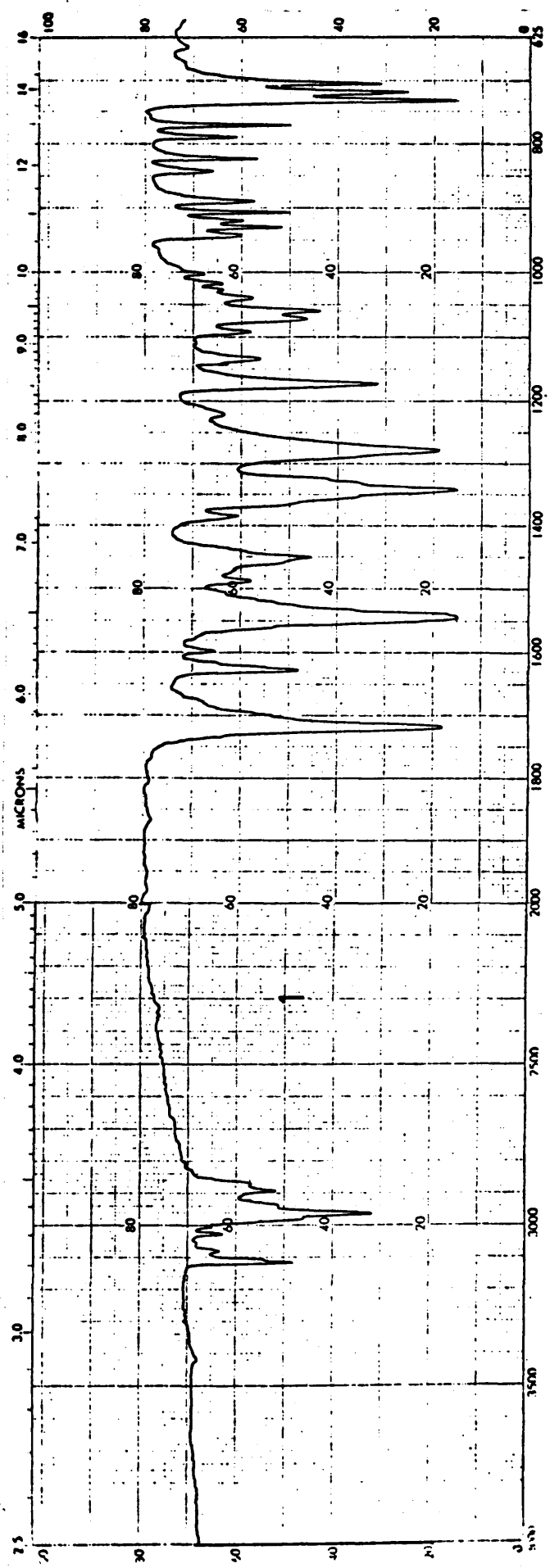
6. - Se ha descrito por primera vez la asignación de configuraciones relativas de carbinos acíclicos diastereoméricos con dos carbonos asimétricos mediante la utilización de reactivos lantánidos de desplazamiento, habiéndose demostrado la utilidad de esta técnica en la resolución de problemas análogos a los discutidos en la presente memoria.

COLECCION DE ESPECTROS

COLECCION DE ESPECTROS

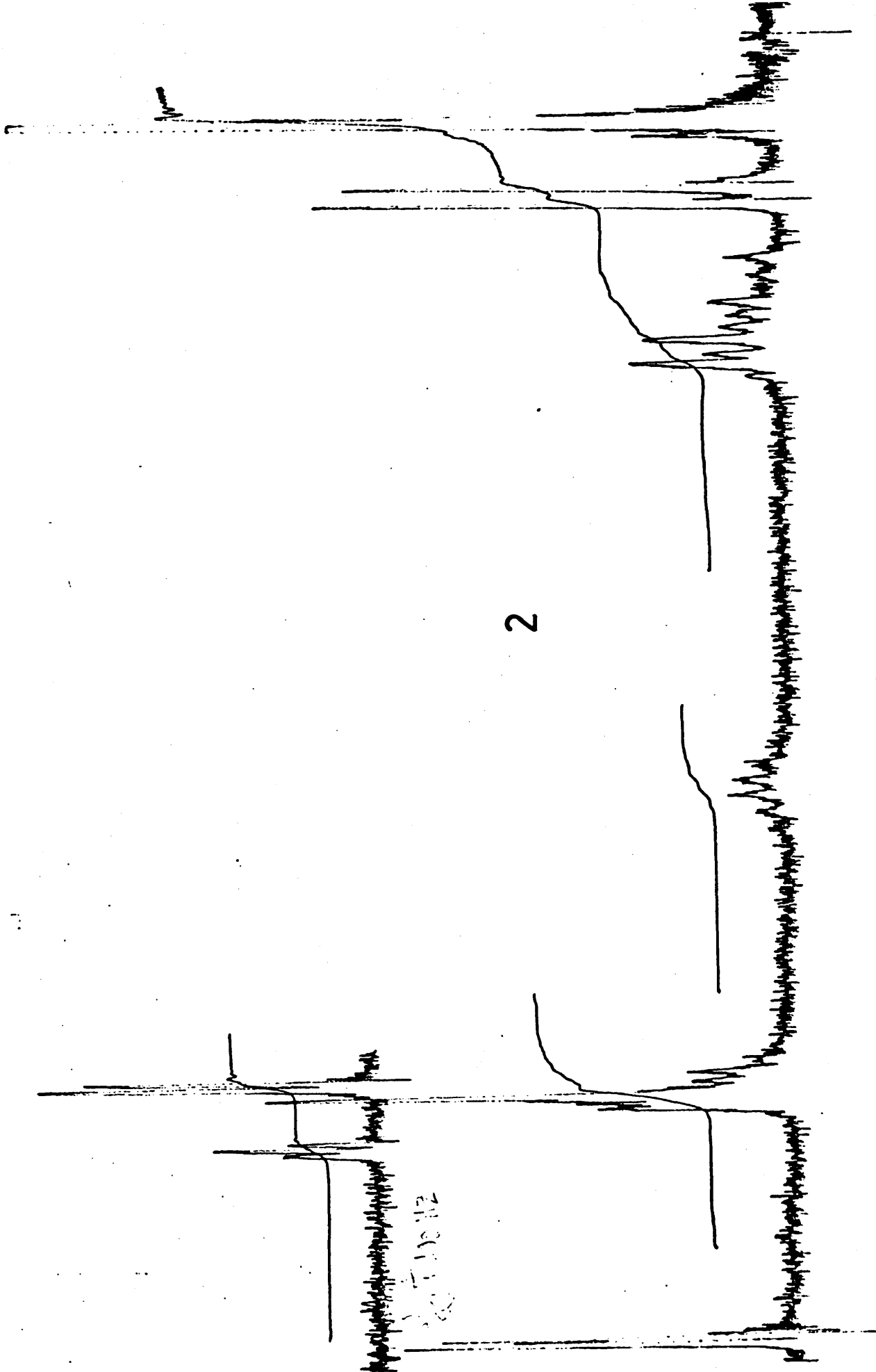
Espectro nº	Tipo	Muestra
1	IR	$\alpha$ -3, 5-dinitrobenzoato de 4-fenil-5, 5-dimetil- -2-hexanol.
2	RMN	
3	IR	$\beta$ -3, 5-dinitrobenzoato de 4-fenil-5, 5-dimetil- -2-hexanol.
4	RMN	
5	IR	$\alpha$ -3, 5-dinitrobenzoato de 3-fenil-1-mesitil- 4, 4-dimetil-1-pentanol
6	RMN	
7	IR	$\beta$ -3, 5-dinitrobenzoato de 3-fenil-1-mesitil- -4, 4-dimetil-1-pentanol.
8	RMN	
9	IR	$\alpha$ -3, 5-dinitrobenzoato de 3-fenil-1-mesitil- -2-metil-1-propanol.
10	RMN	
11	IR	$\beta$ -3, 5-dinitrobenzoato de 3-fenil-1-mesitil- -2-metil-1-propanol.
12	RMN	
13	IR	$\alpha$ -4-fenil-5, 5-dimetil-2-hexanol.
14	RMN	
15	IR	$\beta$ -4-fenil-5, 5-dimetil-2-hexanol.
16	RMN	
17	IR	$\alpha$ -3-fenil-1-mesitil-4, 4-dimetil-1-pentanol.
18	RMN	
19	IR	$\beta$ -3-fenil-1-mesitil-4, 4-dimetil-1-pentanol.
20	RMN	
21	IR	$\alpha$ -3-fenil-1-mesitil-2-metil-1-propanol.
22	RMN	
23	IR	$\beta$ -3-fenil-1-mesitil-2-metil-1-propanol.
24	RMN	

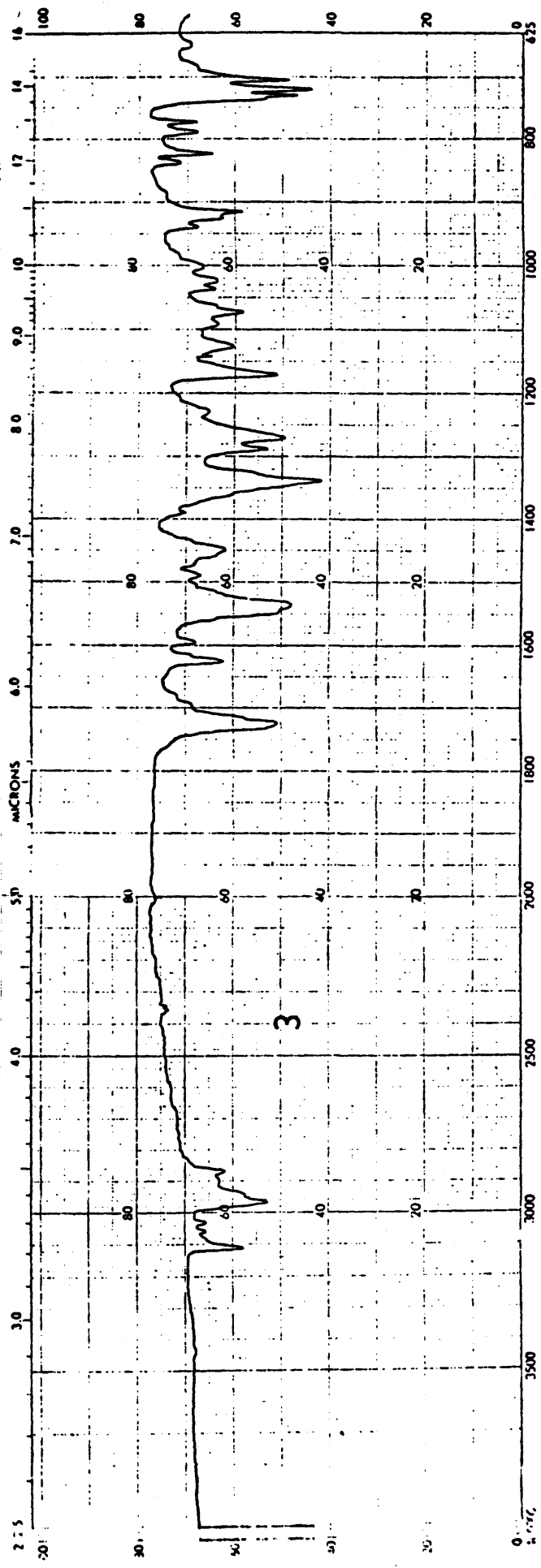


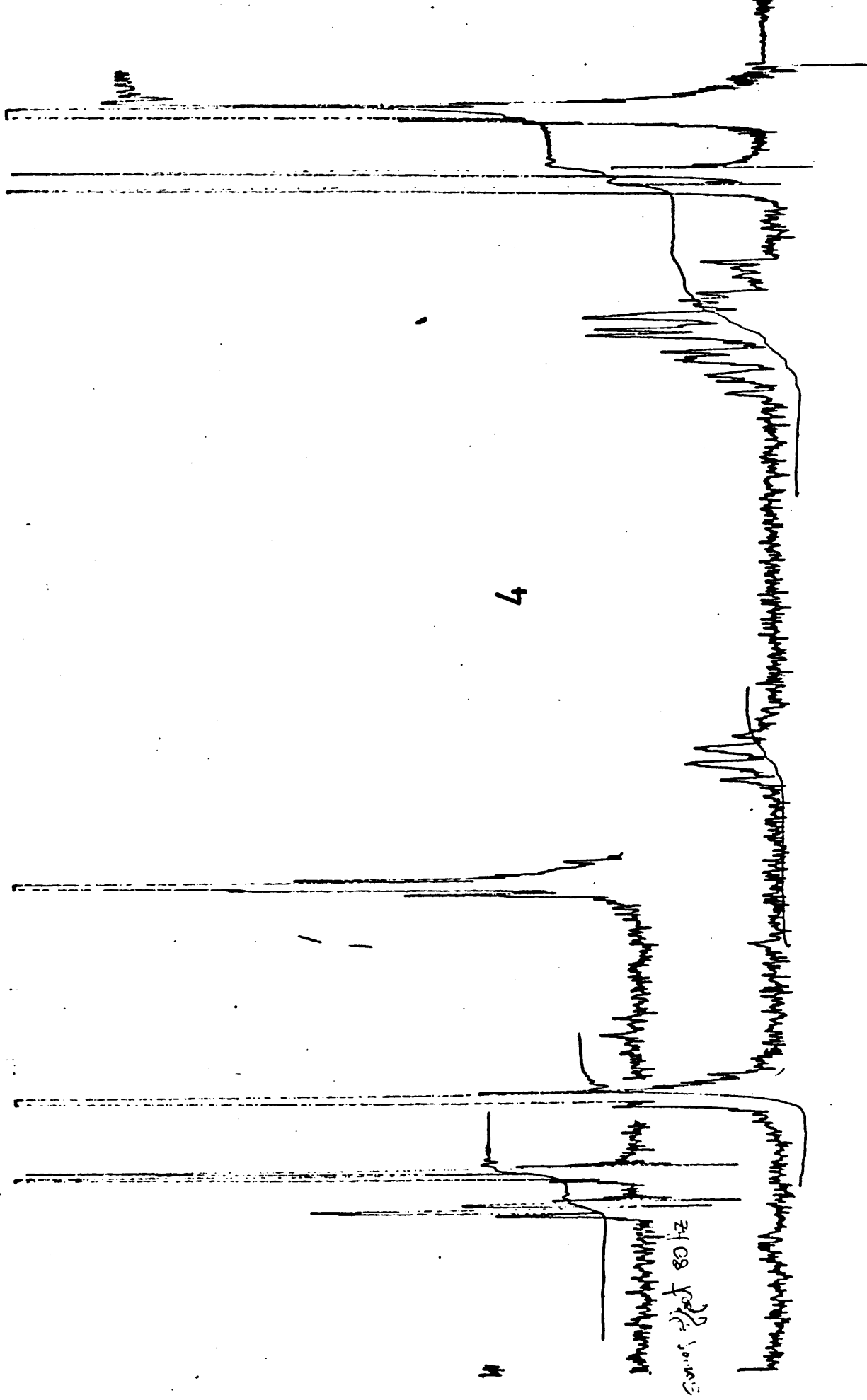


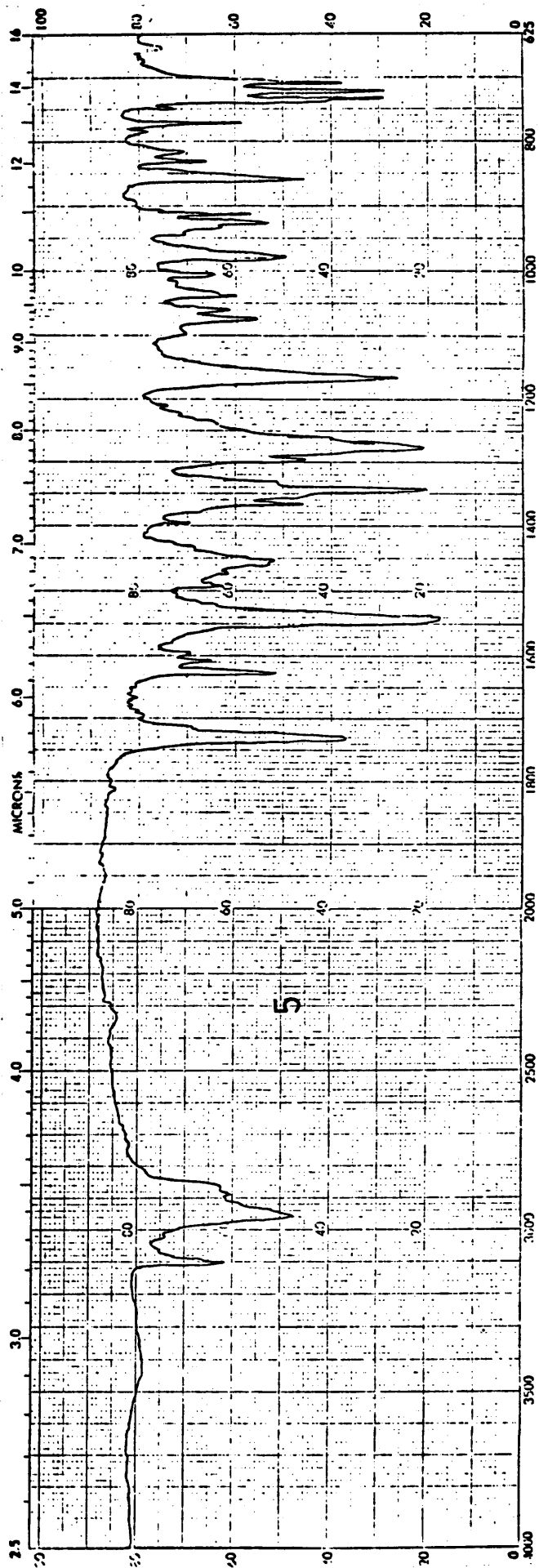
2

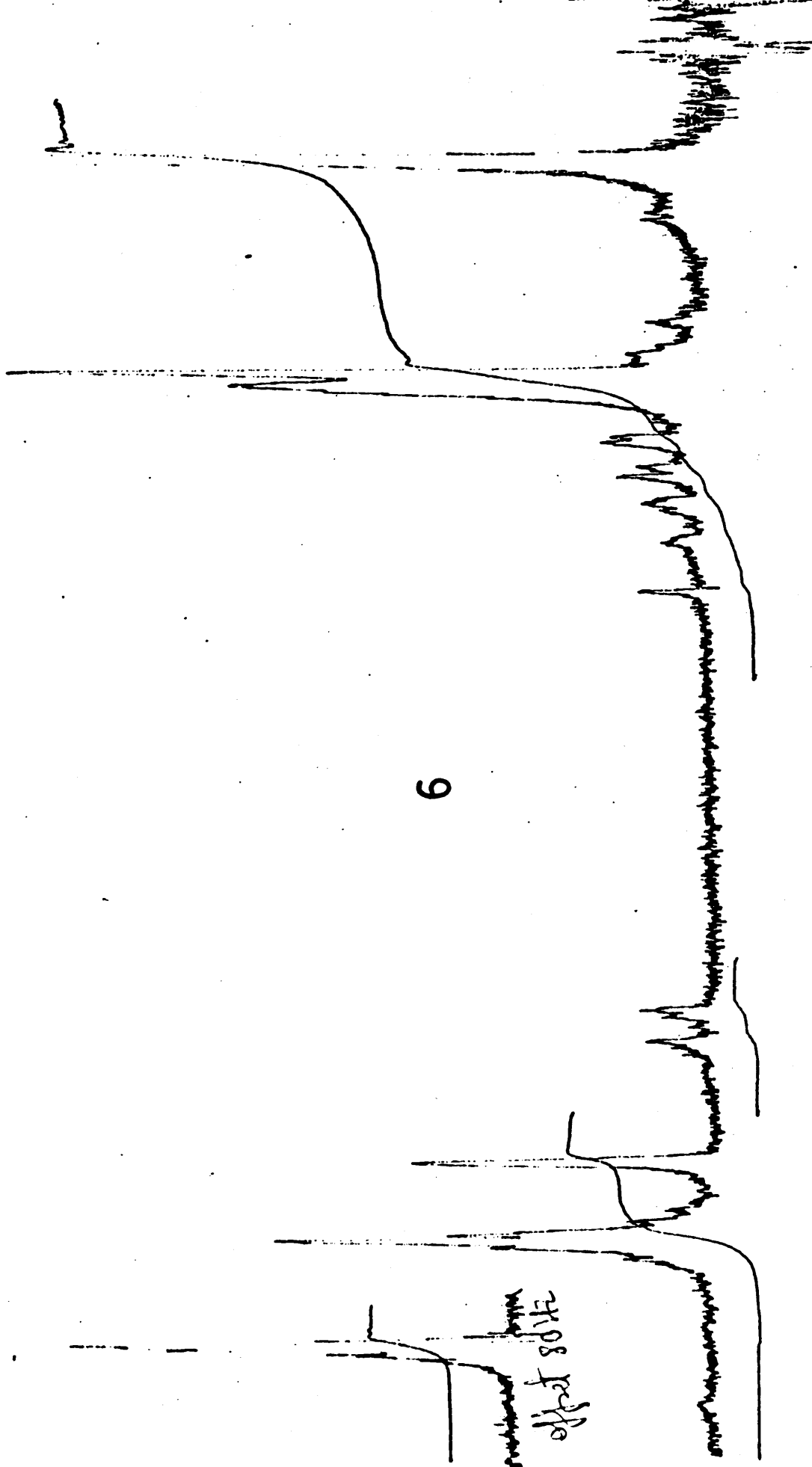
27 OCT 1972

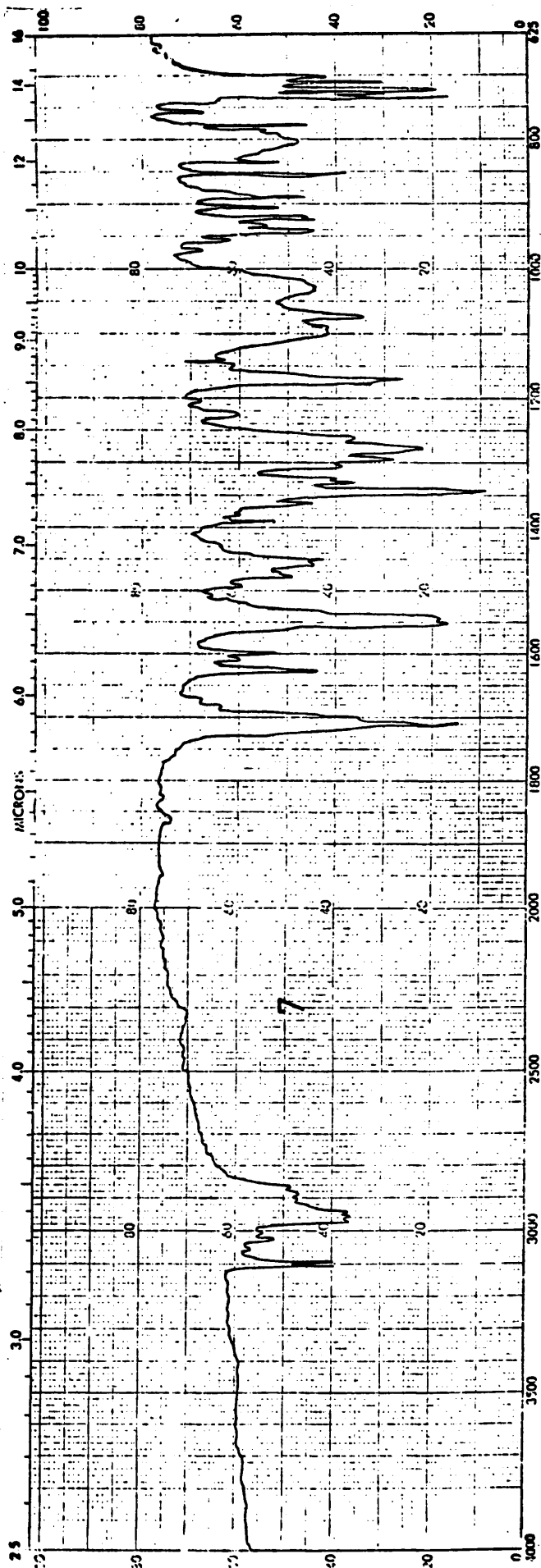


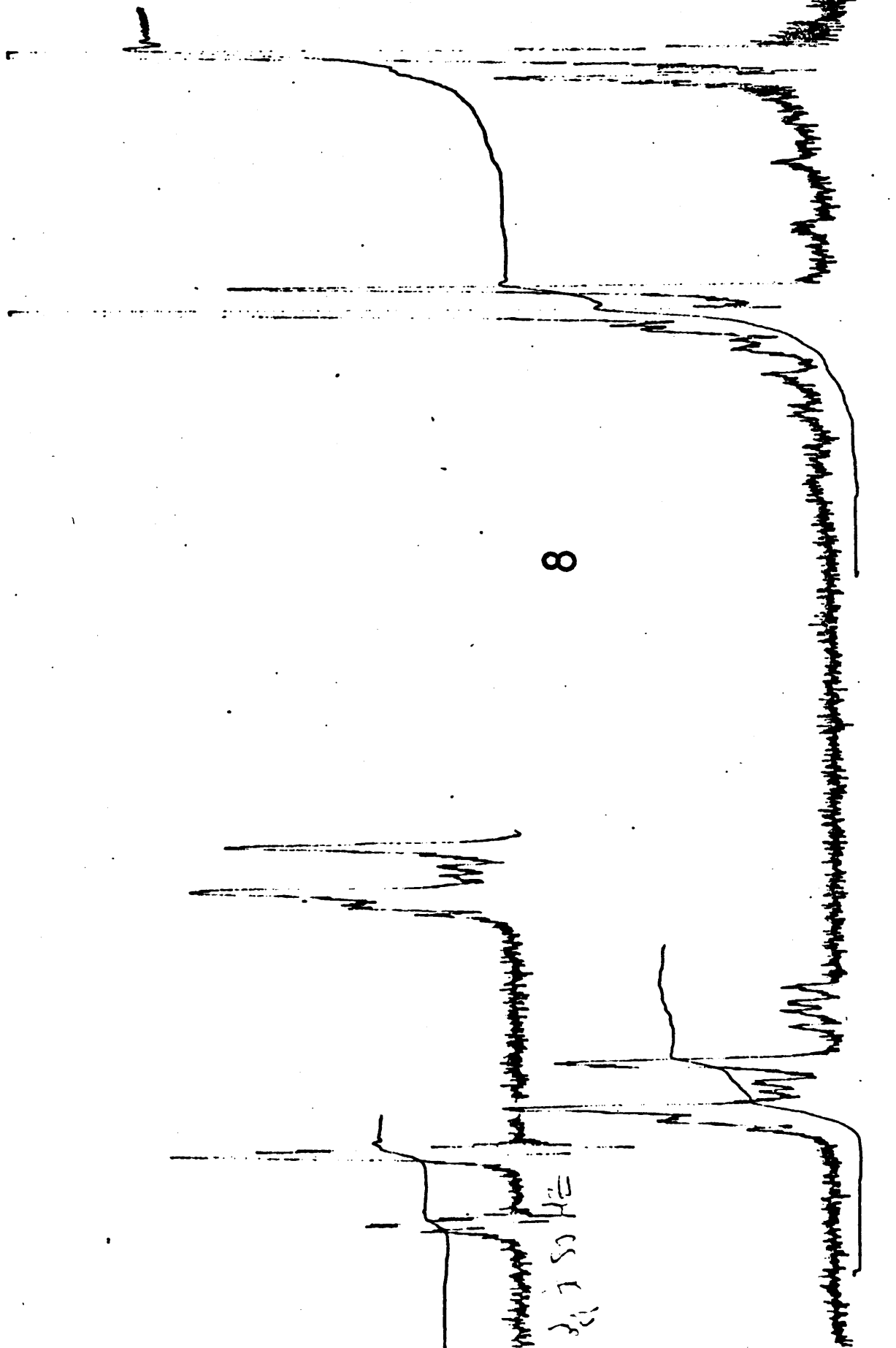




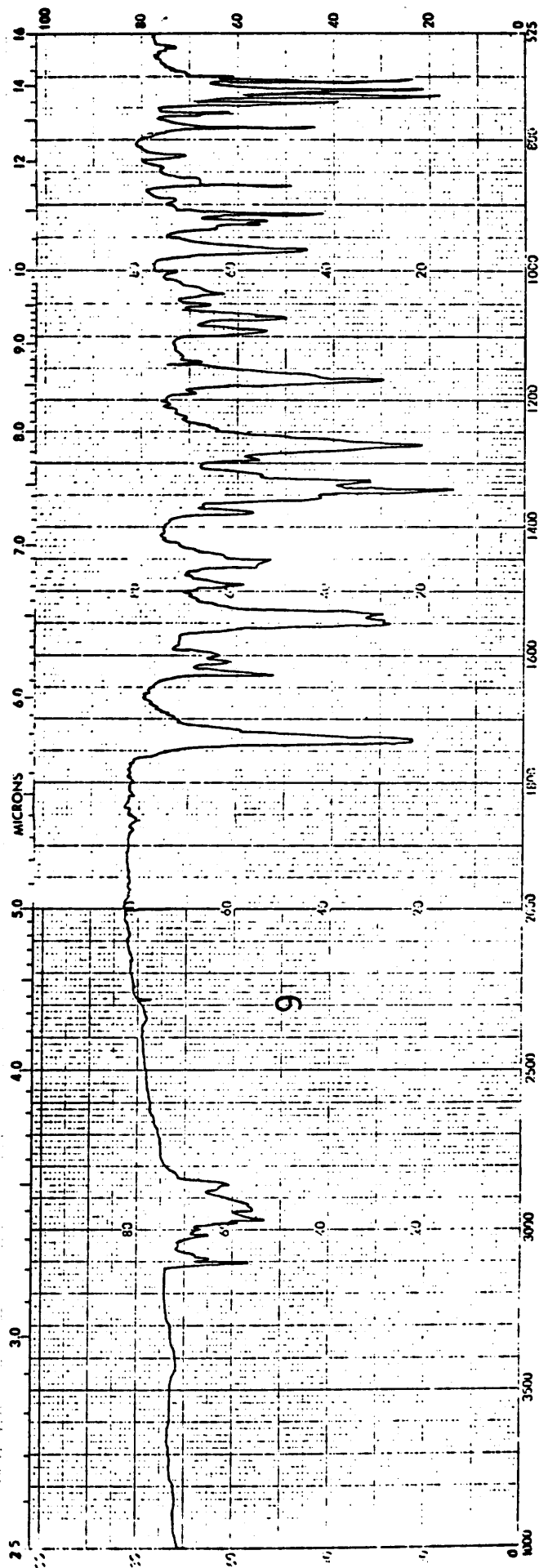


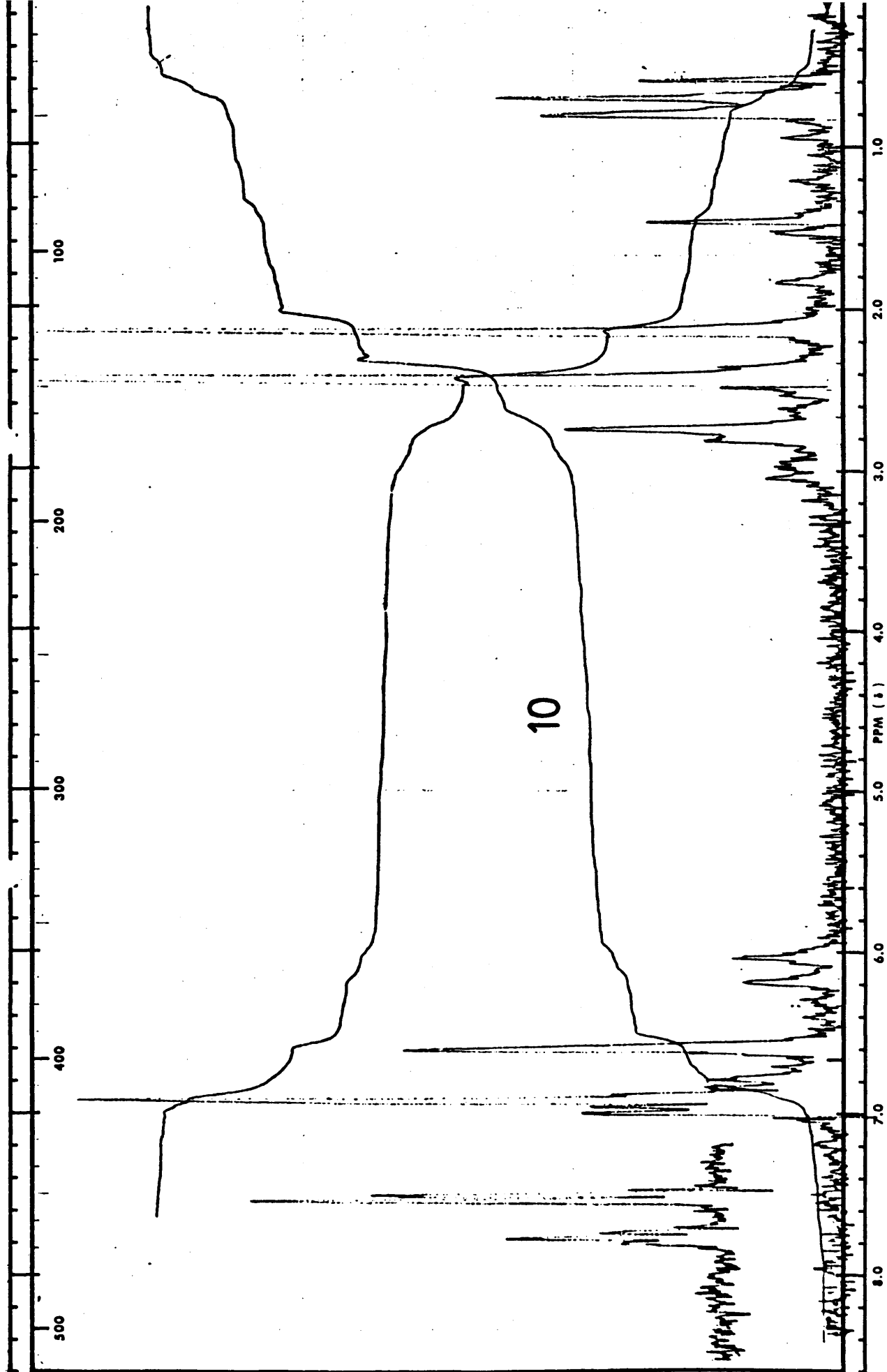


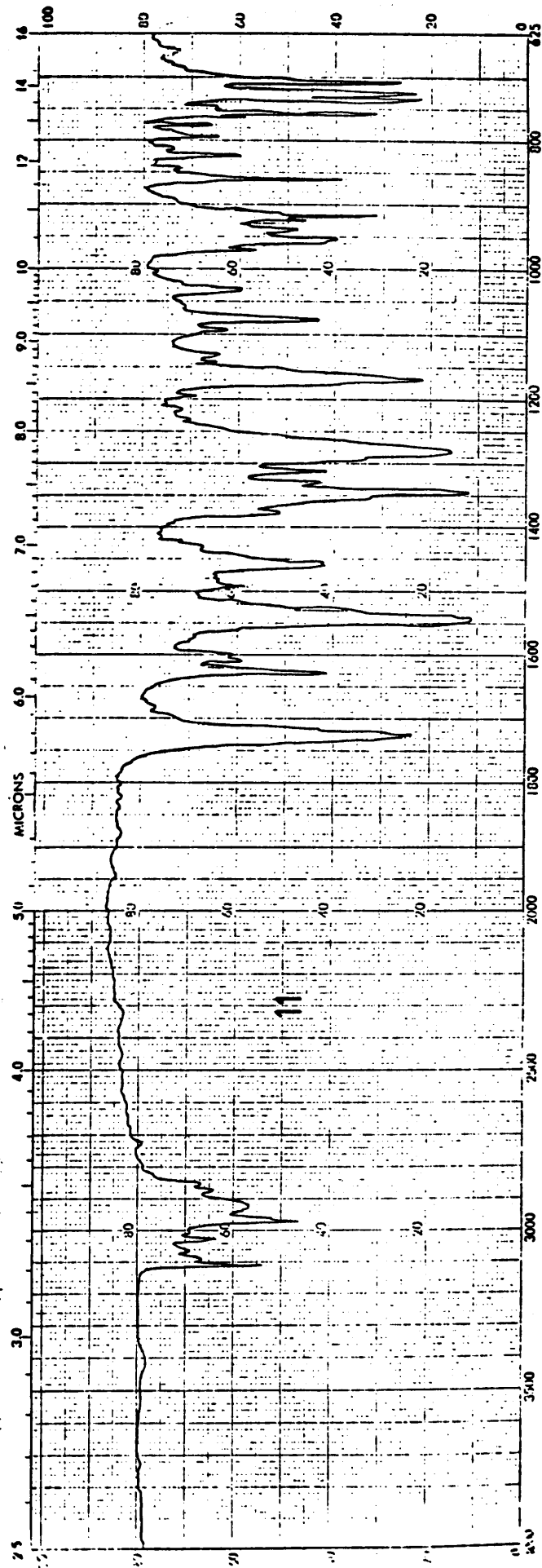


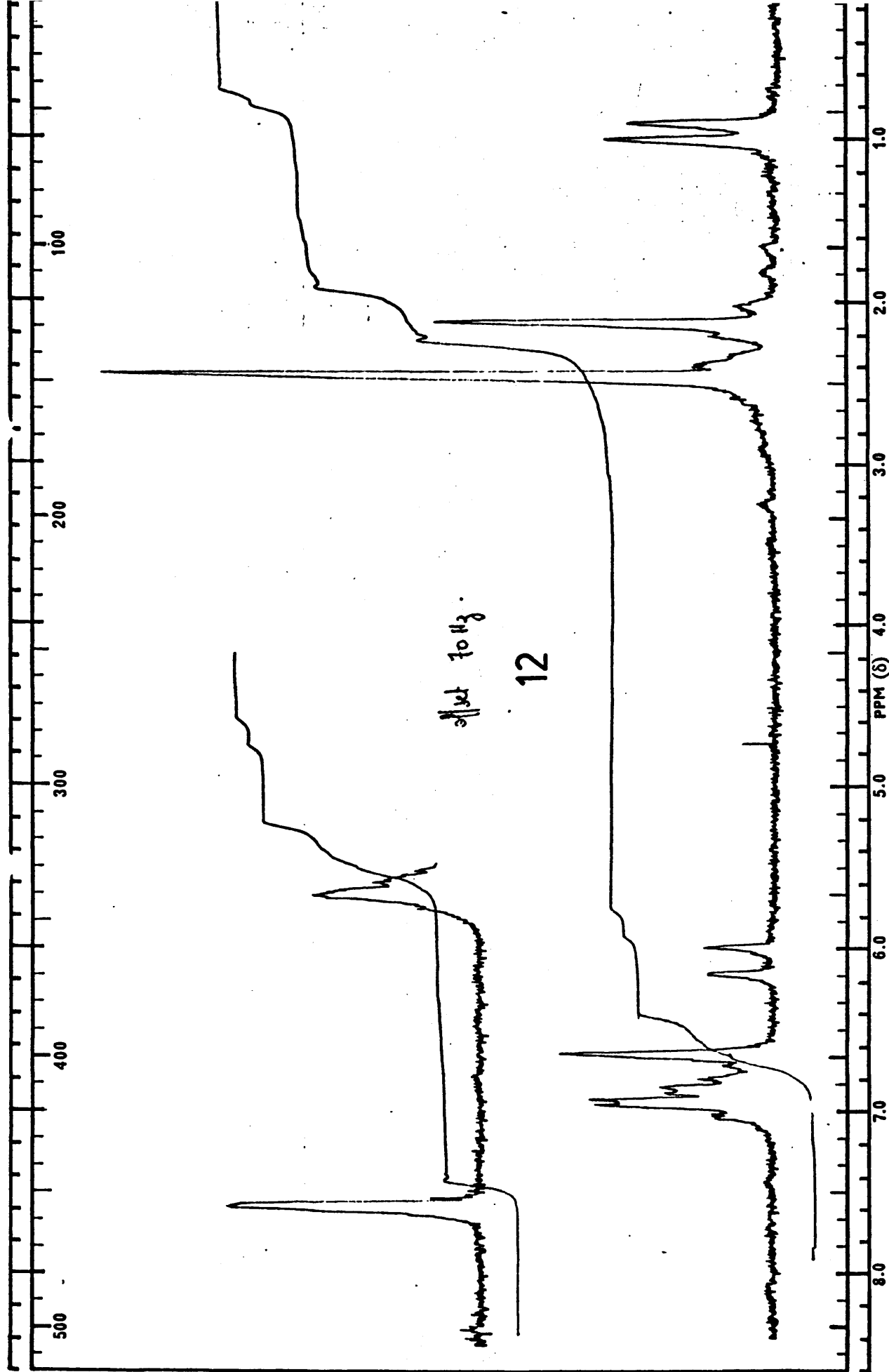


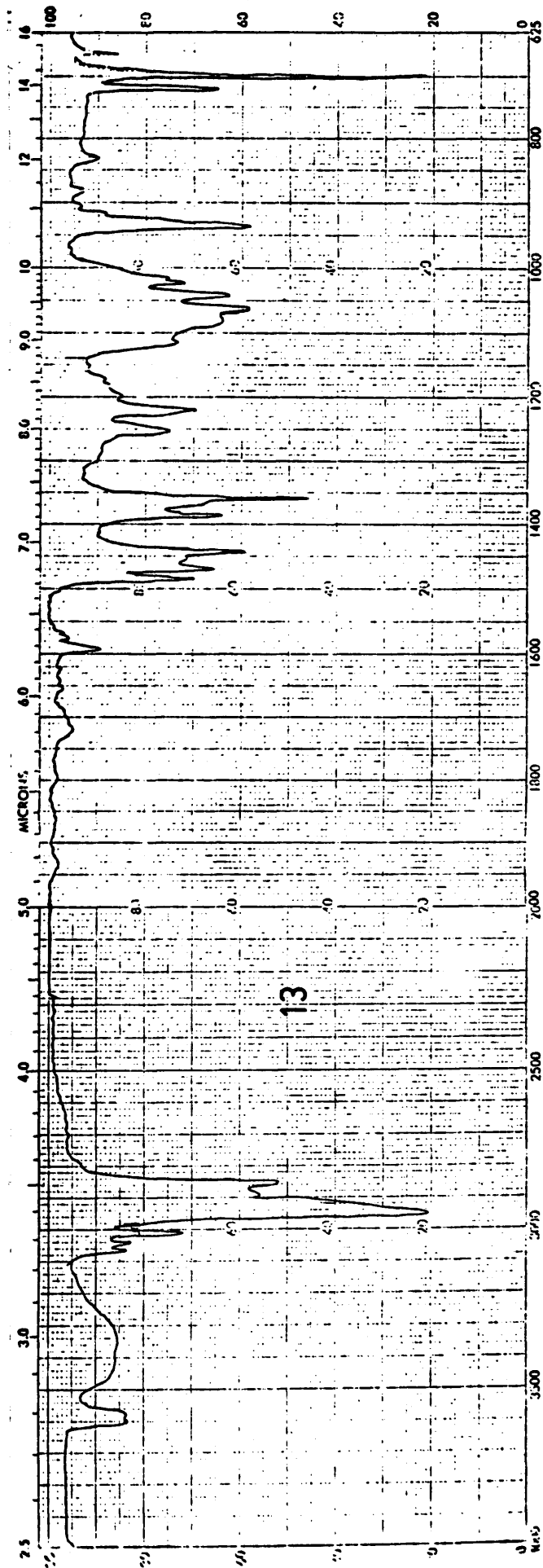


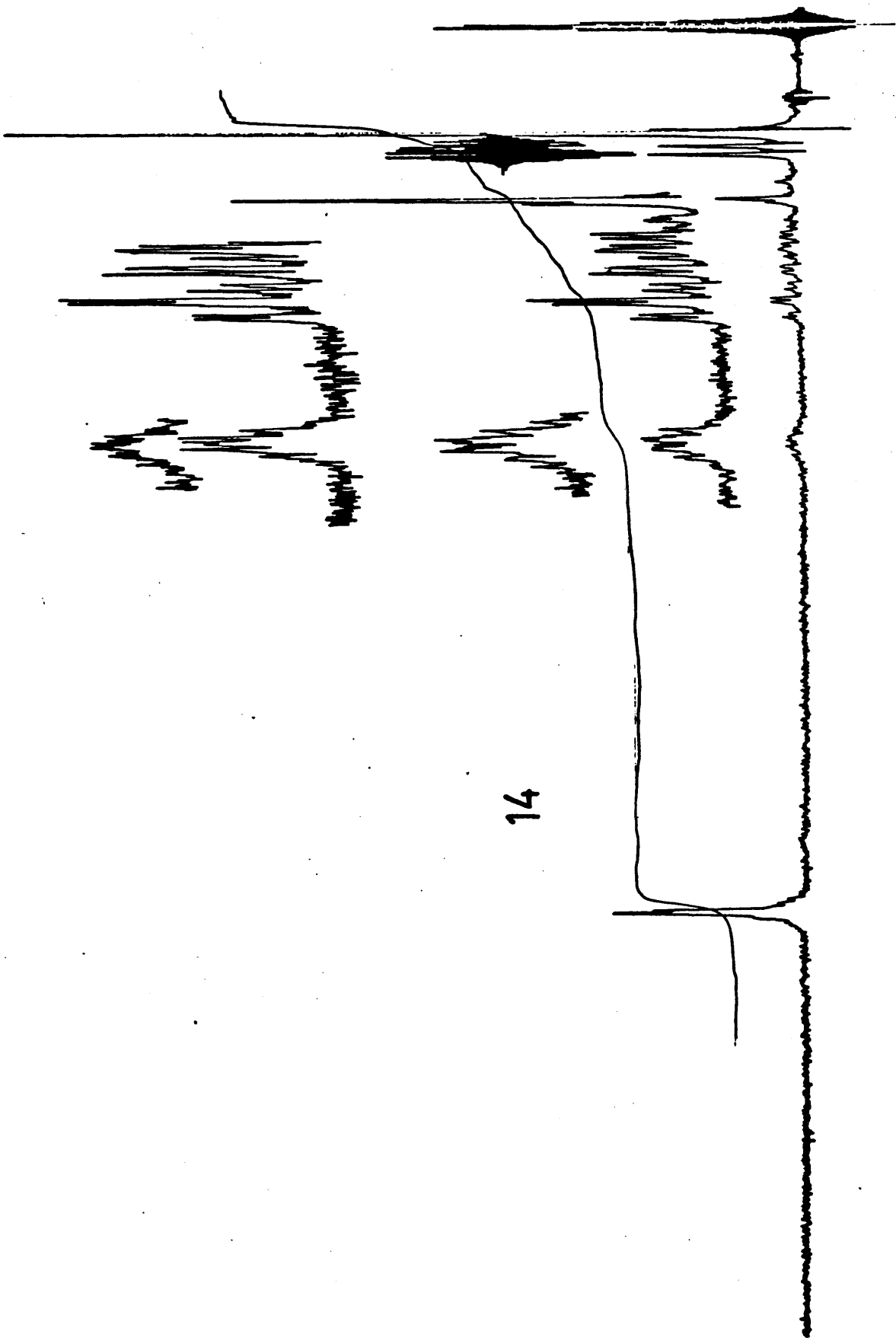




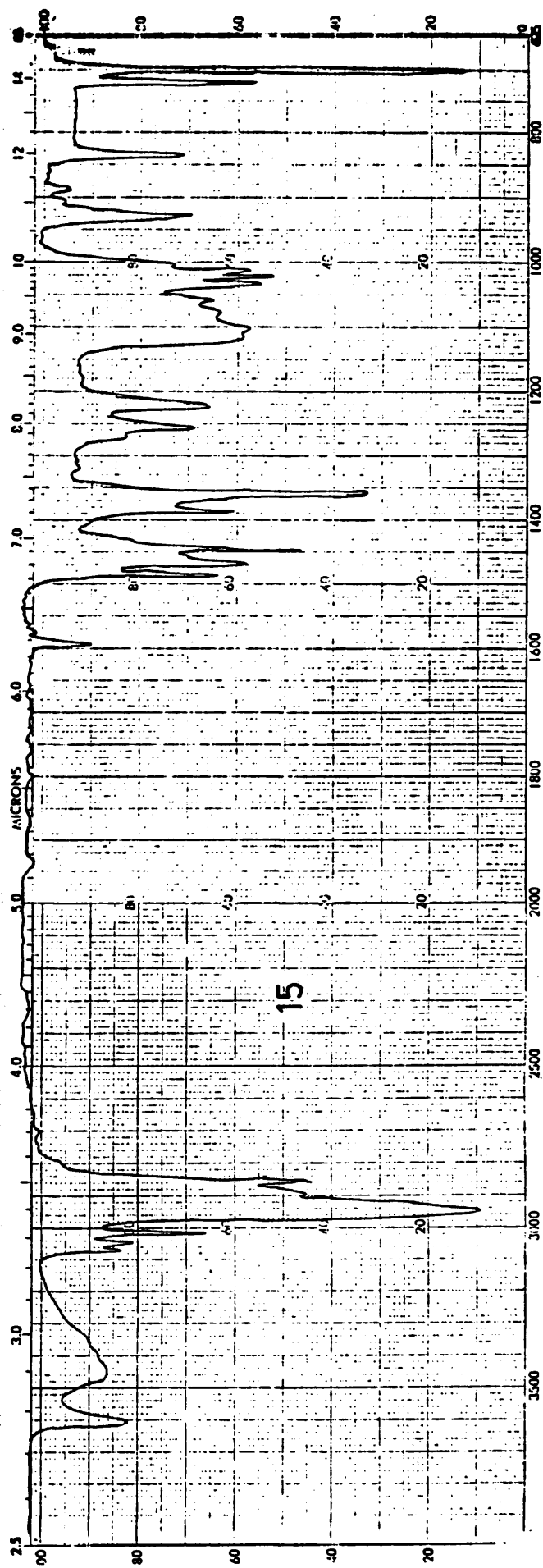


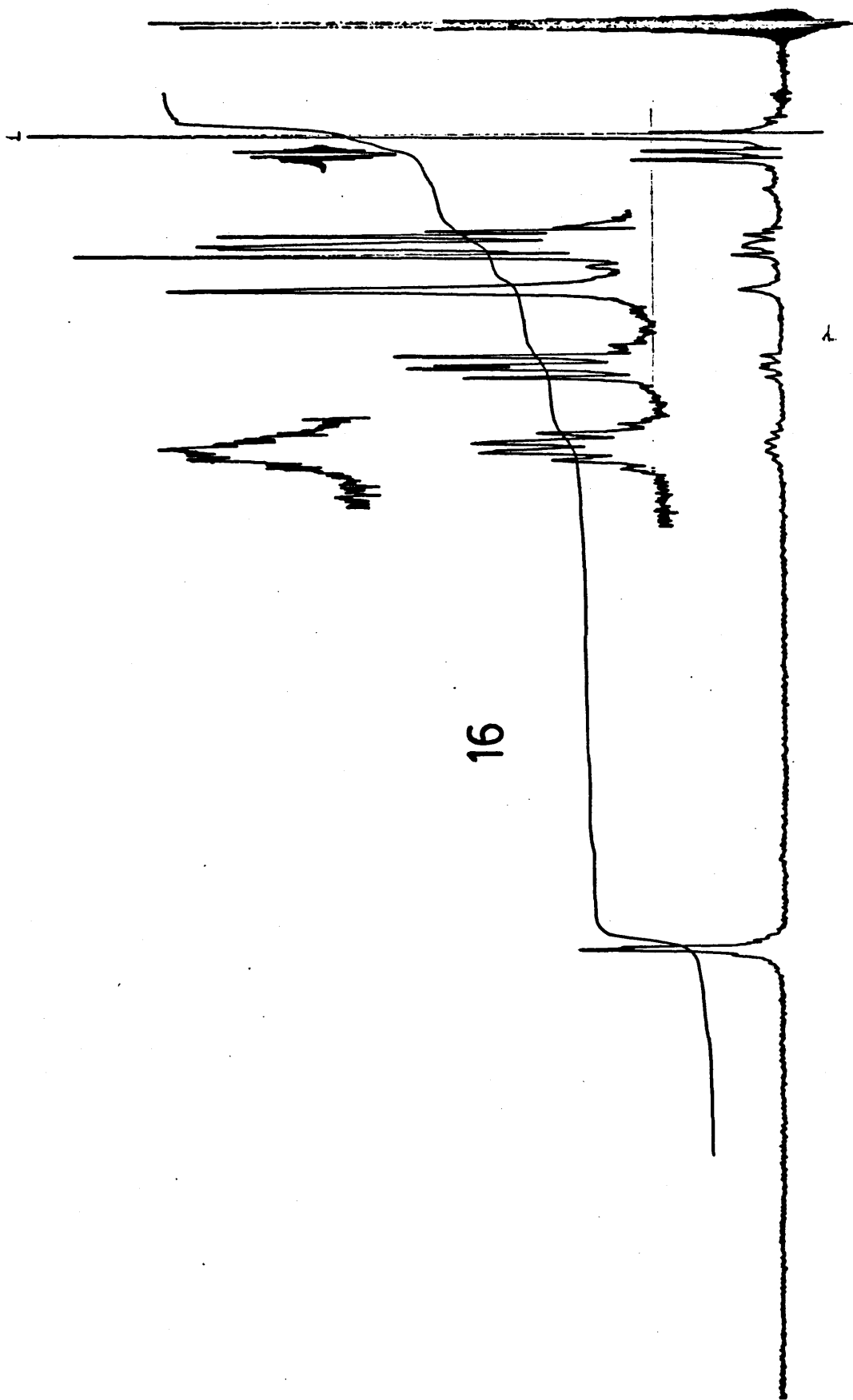




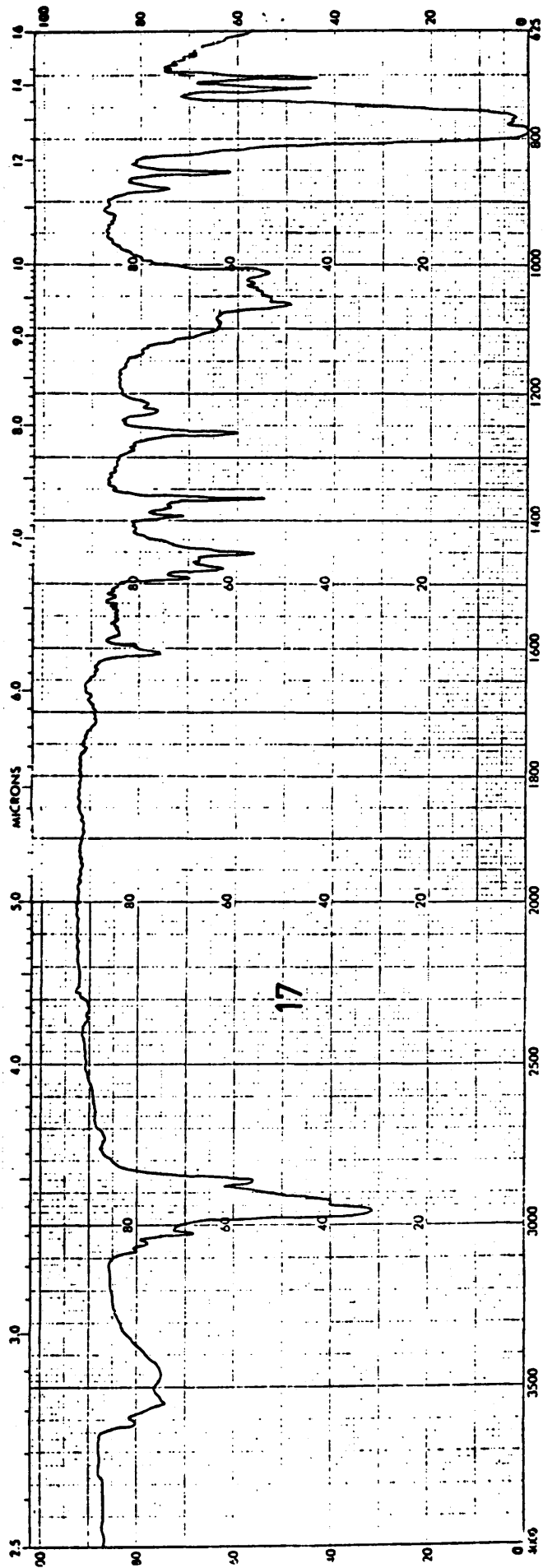


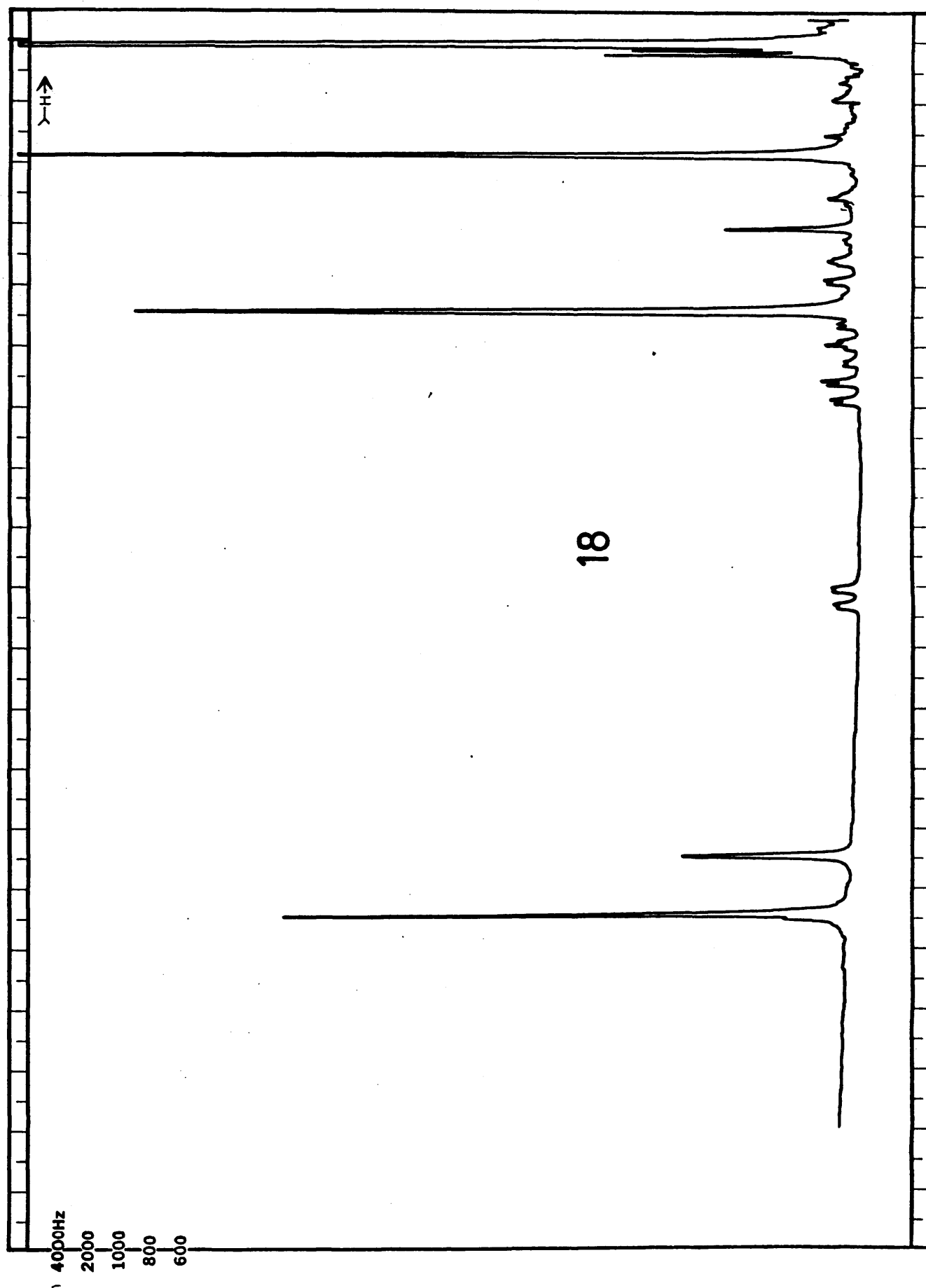
14

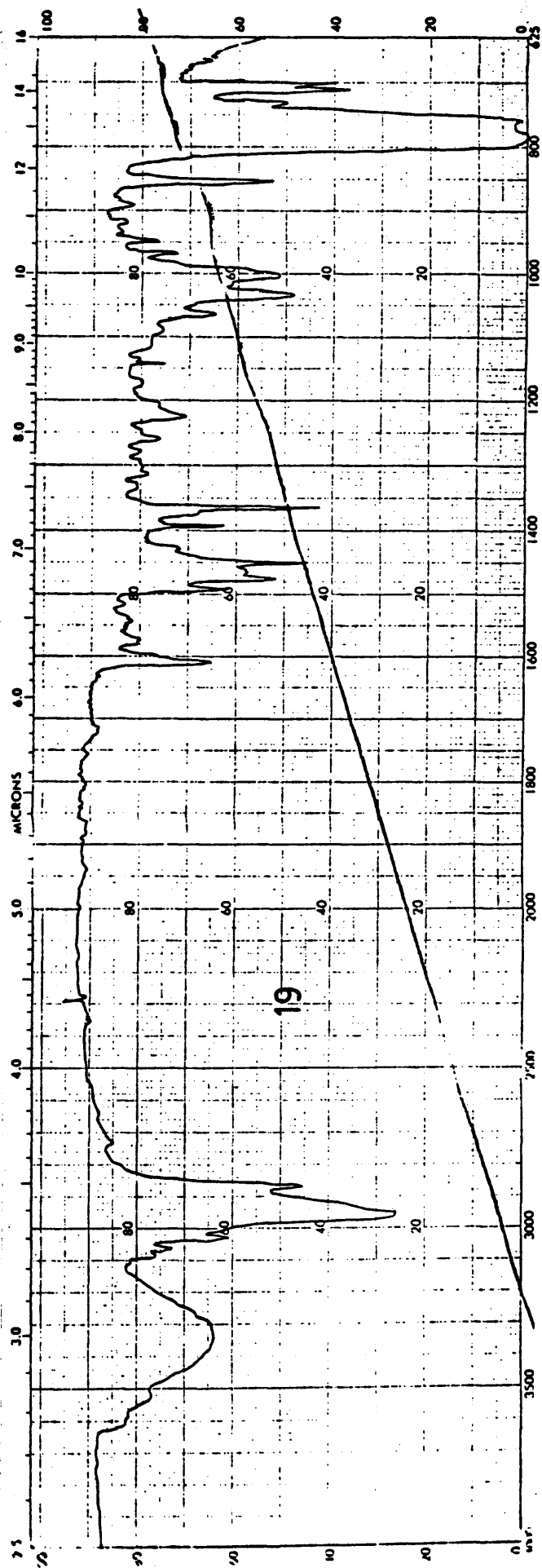


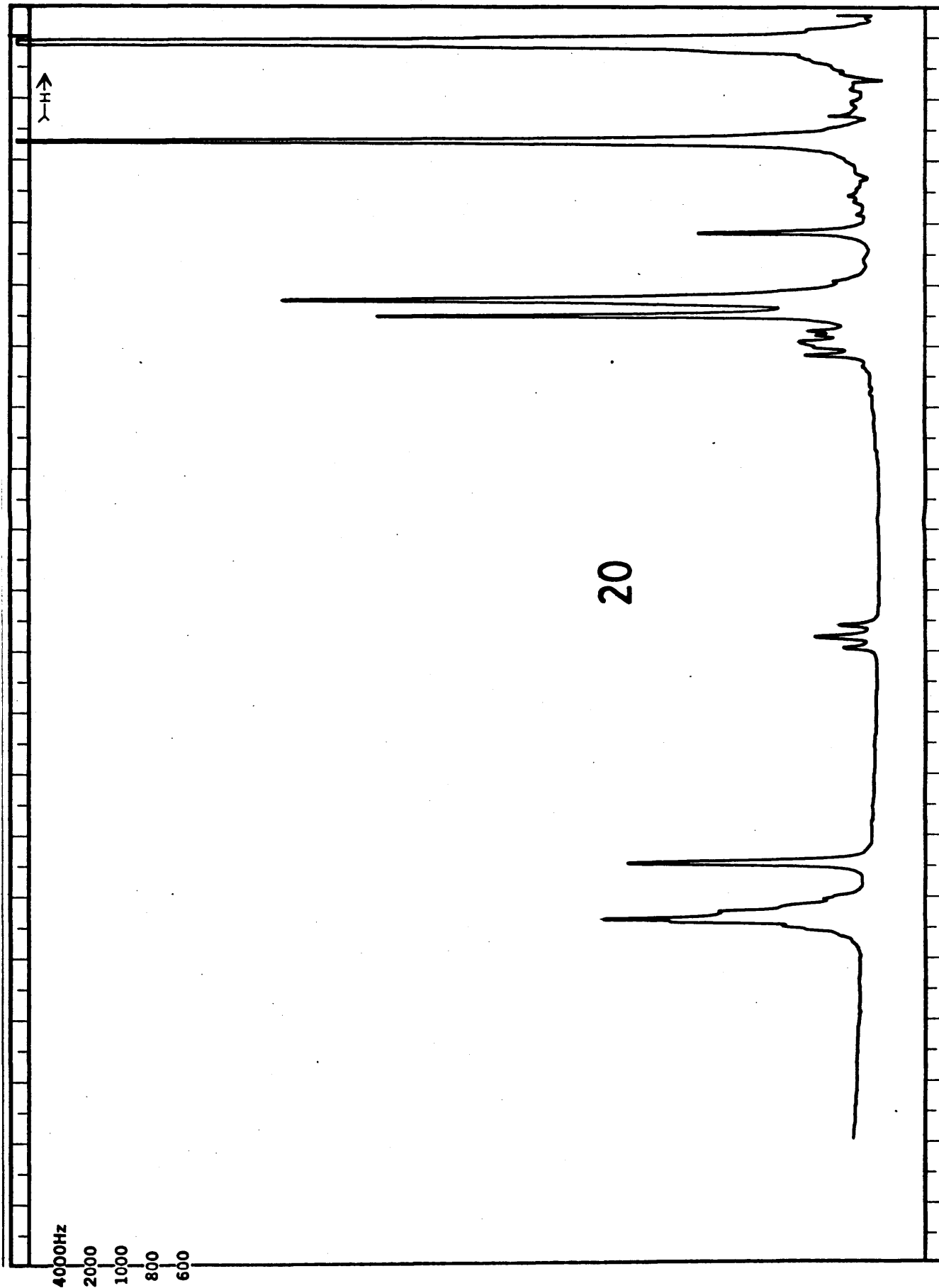


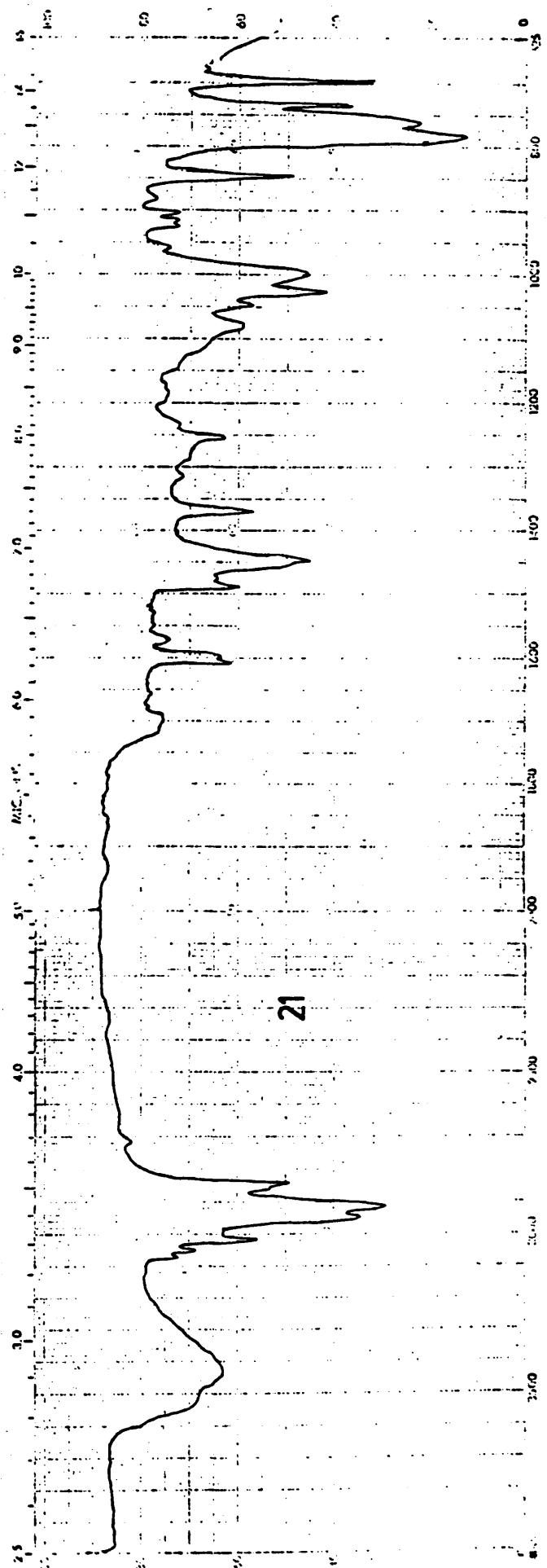












22

